Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Frommhold

Untersuchungen und Ergebnisse der primären und postoperativen Bestrahlung von malignen Tumoren des Larynx und hinteren Pharynx

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Georg Poppele
aus Kißlegg

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548921_0051

Aus dem Medizinischen Strahleninstitut der
Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. W. Frommhold

Untersuchungen und Ergebnisse der primären und postoperativen Bestrahlung von malignen Tumoren des Larynx und hinteren Pharynx

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Georg Poppele
aus Kißlegg

1980

Dekan: Professor Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Professor Dr. W. Frommhold

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	HAUPTTEIL	5
1.	Larynxmalignome	5
1.1.	Anatomie, Pathologie und Symptomatik	5
1.2.	TNM - System	8
1.3.	Patientengut mit Larynxtumoren	11
1.3.1.	Auswertung der Patientendaten	11
1.3.2.	Morbiditätsalter und Geschlechtsverteilung	12
1.3.3.	Alkoholismus und Erkrankungshäufigkeit	13
1.3.4.	Anatomische Lokalisation und Histologie	14
1.3.5.	Tumorstadien im Patientengut	19
1.4.	Therapie der Larynxtumoren	28
1.4.1.	Radiotherapie	28
1.4.1.1.	Bestrahlungstechnik und therapeutische Dosis	28
1.4.1.2.	Radiotherapie des Primärtumors	35
1.4.1.3.	Radiotherapie der Lymphwege und Lymphknotenmetastasen	42
1.4.1.4.	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	42
1.4.2.	Chirurgische Therapie	51
1.4.2.1.	Chirurgische Therapie des Primärtumors	51
1.4.2.2.	Chirurgische Therapie der regionären Lymphknotenmetastasen	52
1.4.3.	Chemotherapie	54
1.5.	Ergebnisse der Larynxtumorbestrahlung	55
1.5.1.	Überlebensdaten	55
1.5.1.1.	Überlebensraten aller Larynxtumorpatienten	57
1.5.1.2.	Altersspezifische Überlebensraten	58
1.5.1.3.	Abhängigkeit der Überlebensraten von verschiedenen Parametern	61

Seite

1.5.3. Todesursache und Todesfälle 79

2. Pharynxmalignome 80
2.1. Anatomie, Pathologie und Symptomatik 81
2.2. TNM - System 84
2.3. Patientengut mit Pharynxtumoren 87
2.3.1. Auswertung der Patientendaten 87
2.3.2. Morbiditätsalter und Geschlechtsverteilung 88
2.3.3. Alkoholismus und Erkrankungshäufigkeit 89
2.3.4. Anatomische Lokalisation und Histologie 90
2.3.5. Tumorstadien im Patientengut 95
2.4. Therapie der Pharynxtumoren 100
2.4.1. Radiotherapie 100
2.4.1.1. Bestrahlungstechnik und therapeutische Dosis 100
2.4.1.2. Radiotherapie des Primärtumors 103
2.4.1.3. Radiotherapie der Lymphwege und Lymphknotenmetastasen 110
2.4.1.4. Nebenwirkungen der Strahlentherapie 111
2.4.2. Chirurgische Therapie 117
2.4.2.1. Chirurgische Therapie des Primärtumors 117
2.4.2.2. Chirurgische Therapie der regionären Lymphknotenmetastasen 118
2.4.3. Chemotherapie 118
2.5. Ergebnisse der Pharynxtumorbestrahlung 119
2.5.1. Überlebensdaten 119
2.5.1.1. Überlebensraten aller Pharynxtumorpatienten 119
2.5.1.2. Altersspezifische Überlebensraten 120
2.5.1.3. Abhängigkeit der Überlebensraten von verschiedenen Parametern 123
2.5.2. Rezidive bei Pharynxtumorpatienten 128
2.5.3. Todesursache und Todesfälle 133

Seite

III.	SCHLUSSTEIL	134
1.	Zusammenfassung	134
2.	Vergleich der eigenen Resultate mit den Ergebnissen anderer Autoren	141
2.1.	Nasopharynxtumoren	141
2.2.	Hypopharynxtumoren	143
2.3.	Larynxtumoren	144
2.3.1.	Gesamte Larynxtumoren	144
2.3.2.	Glottische Tumoren	145
2.3.3.	Supraglottische Tumoren	145
2.3.4.	Subglottische Tumoren	146
2.3.5.	TNM - Stadium	146
2.3.6.	Nominal - Standard - Dose	147
3.	Vorschläge zur Optimierung der Strahlentherapie	149
4.	Literaturverzeichnis	150

1. EINLEITUNG

Die Strahlentherapie nimmt in der Behandlung sowohl bei Patienten mit Larynx- als auch mit Pharynxtumoren eine wichtige Stellung ein. Die Zielsetzung ist bei beiden Tumorlokalisationen häufig unterschiedlich. Während bei Larynxcarcinomen die Strahlentherapie oft Behandlung der Wahl ist, - bei kleinen Tumoren auch unter kurativer Zielsetzung und dazu entscheidend bessere funktionelle Ergebnisse erbringt und den Patienten die psychische Belastung der Laryngektomie erspart, - gelangen bei Patienten mit Pharynxtumoren fast ausschließlich fortgeschrittene Malignome zur Behandlung. Dadurch ist nur in wenigen Fällen eine radikale operative Therapie möglich und die Strahlentherapie muß fast immer als Palliativbehandlung eine dominierende Stellung übernehmen.

Schon aus dieser kurzen Darstellung wird ersichtlich, daß die Strahlentherapie bei Patienten mit Larynxtumoren ein kurativ Behandlungsziel anstrebt und oft auch erreicht. So liegt bei Carcinomen der Stimmlippen die 5 - Jahres - Überlebensrate bei 80 %. Demgegenüber werden bei Patienten mit Malignomen im Nasopharynx 5 - Jahres - Überlebensraten selten über 30 % und bei den Hypopharynxtumoren von 20 % beobachtet.

In vorliegender Arbeit werden die Ergebnisse radiotherapeutischer Behandlung jener Patienten analysiert, welche am Medizinischen Strahleninstitut Tübingen (Dir.: Prof. Dr. med. W.

Frommhold) im Zeitraum von 1969 - 1974 bestrahlt wurden. Zudem wird versucht, Aussagen über statistisch erfaßbare, die Krankheitsbilder und deren Behandlung beschreibende Parameter dieses Patientengutes zu dokumentieren und Vorschläge für eine Optimierung der Behandlung abzuleiten. Der Vergleich mit den Ergebnissen und Erfahrungen anderer Autoren soll die eigenen Untersuchungen ergänzen und die Behandlungserfolge kontrollieren.

LARYNXTUMOREN

Behandlungswege

1. Primäre Strahlentherapie
   Es werden Herddosen von 6000 - 7000 rad eingestrahlt. Bildet sich der Tumor ungenügend zurück, so kann eine Operation an die Strahlentherapie angeschlossen werden.

2. Vorbestrahlung und Operation
   Bei einer Vorbestrahlung mit 4000 rad wird 2 Wochen post radiationem operiert. Ein Vorteil dieser Methode besteht darin, daß vor der Operation nochmals die Operationsindikation überprüft werden kann mit der Möglichkeit die alleinige Strahlentherapie fortzuführen.
   Wird mit 2000 rad vorbestrahlt, so liegt der optimale Operationszeitpunkt wenige Tage nach Abschluß der Vorbestrahlung.

3. Operation und Nachbestrahlung
   Die an die Operation angeschlossene Strahlenbehandlung erfolgt zur Vernichtung von Mikrometastasen.

4. Operation mit Vor- und Nachbestrahlung

5. Primäre Operation

Indikationsstellung

Die Prognose des Larynxtumors ist vor allem von der Lokalisation (glottisch, supra- und subglottisch), der Tumorausdehnung und der regionären Metastasierung abhängig. Durch diese Parameter wird auch der Behandlungsweg festgelegt.
In den Frühstadien ist die primäre Strahlentherapie angesichts der guten funktionellen Ergebnisse bei gleichen Heilungsquoten die Methode der Wahl.
Fortgeschrittene Tumoren (T4, T3 und / oder Metastasen) müssen primär operiert werden (Laryngektomie mit neck dissection) und sollten nachbestrahlt werden.
In den Zwischenstadien ist ein differenziertes Vorgehen angezeigt. Sie werden teils primär bestrahlt, teils primär der Operation zugeführt. So sollten Larynxtumorpatienten mit völliger Fixation beider Stimmbänder auf keinen Fall ausschließlich bestrahlt werden, während eine einseitige Stimmbandmotilitätseinbuße nicht gegen eine primäre Strahlentherapie spricht (BOHNDORF 1976).

NASOPHARYNXTUMOREN

Behandlungswege und Indikationsstellung

Sind die Grenzen für eine kombiniert operativ-

radiologische Behandlung nicht überschritten, so ist die Operation mit nachfolgender Strahlentherapie die Methode der Wahl. In der Mehrzahl der Fälle ist aber ein operativer Eingriff technisch nicht möglich, weil die Tumorausdehnung einen radikalen Eingriff verhindert und / oder eine Metastasierung vorliegt. Deshalb ist die Behandlung der Nasopharynxtumoren eine Domäne der Strahlentherapie. Sie ist mit kurativer Zielsetzung möglich, da das Gefäßbindegewebe ausreichend angelegt ist.

HYPOPHARYNXTUMOREN

Behandlungswege und Indikationsstellung

In der Mehrzahl der Fälle liegt bei Hypopharynxtumorpatienten eine Inoperabilität vor, da die Hypopharynxtumoren zumeist erst in den Spätstadien erkannt werden. Dadurch kommt in diesen Fällen in der Regel nur die alleinige Strahlentherapie in Frage. Die Voraussetzungen dafür sind jedoch ungünstig, da das Gefäßbindegewebe in dieser Region minimal ausgebildet ist. Bei Vorliegen der Operabilität ist eine radikale Operation (Hypopharynx- und Larynxresektion) in Verbindung mit einer prä- oder postoperativen Bestrahlung Behandlung der Wahl.

II. HAUPTTEIL

1. LARYNXMALIGNOME

Auf die Larynxkarzinome entfallen 0,6 - 3,0 % aller bösartigen Neubildungen (ARNDT 1973). Der relative Anteil der Larynxtumorpatienten am Patientengut des Medizinischen Strahleninstitutes Tübingen beträgt 2,4 %.

1.1. ANATOMIE, PATHOLOGIE UND SYMTOMATIK

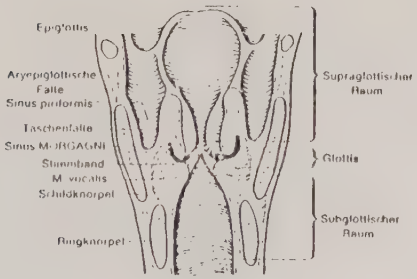


Abb.1 Schematische anatomische Darstellung des Kehlkopfes von dorsal (*)

(*) aus Boenninghaus, H.-G.: Hals - Nasen - Ohrenheilkunde, 4. Aufl., S. 220, Berlin 1977

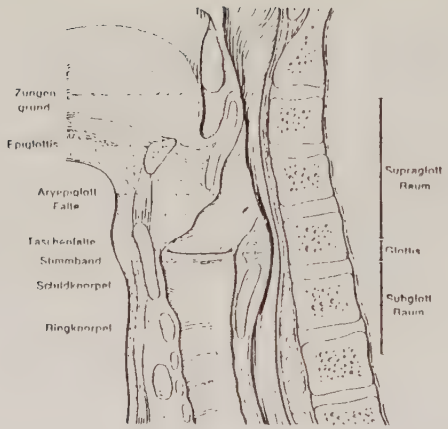


Abb.: Schematische anatomische Darstellung des Kehlkopfes von lateral (*)

Nach SCHWAB und ZUM WINKEL (1974) beträgt die durchschnittliche
Häufigkeit der regionären Halslymphknotenmetastasierung :

Larynx	glottisch	0 - 10 %
	supraglottisch	30 - 50 % und mehr
	subglottisch	20 - 35 % und mehr

Eine Fernmetastasierung tritt bei Larynxtumoren selten auf (0 - 1 %).

(*) aus Boenninghaus, H.-G.: Hals - Nasen - Ohrenheilkunde, 4. Aufl., S. 220, Berlin 1977

Nur glottische Tumoren verursachen Frühsymptome (Heiserkeit). Entsprechend gelangen nur die glottischen Tumoren in den Frühstadien zur Behandlung. Supra- bzw. subglottisch lokalisierte Tumoren werden meist erst bei Spätsymptomen diagnostiziert. Spätsymptome sind Heiserkeit durch die Infiltration des Stimmbandes, Schluckbeschwerden durch den ausgedehnten oder infiltrierend wachsenden Tumor und die regionäre Lymphknotenmetastasierung.

1.2. T N M - S Y S T E M

Es hat sich für die Prognose der Carcinompatienten wie für die Wahl der optimalen Behandlung als sehr nützlich erwiesen, durch internationale Vereinbarungen einheitliche Beurteilungen maligner Tumoren, ihrer regionären und Fernmetastasierung auszuarbeiten. Erst diese Vereinbarung und ihre konsequente Anwendung ermöglicht es, bei großen Patientenkollektiven vergleichbare Untersuchungen anzustellen und den Stellenwert jeder Behandlungsart zu ermitteln. Nur dadurch wird es möglich, Fortschritte durch neue Therapieformen zu dokumentieren und auch Therapeuten, die nur wenige Patienten betreuen, eine vergleichbare Basis für die Behandlung zu bieten.

So wurden von der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) für die verschiedenen malignen Tumoren Klassifizierungen ausgearbeitet, die regelmäßig auf Grund neuer Erkenntnisse ergänzt werden. Sie werden als TNM (Tumor, Nodules, Metastases) - System heute international verwendet.

Klassifizierung der Larynxtumoren nach dem TNM - System

A: Supraglottische Primärtumoren

T1 Tumor beschränkt auf die Supraglottis mit normaler Beweglichkeit

T2 Supraglottischer Tumor mit Übergang auf die Glottis, ohne Fixation

T3 Supraglottischer Tumor übergreifend auf die Glottis und Subglottis, mit Fixation und / oder anderen Zeichen von Tiefeninfiltration

T4 Supraglottischer Tumor mit Überschreiten des Larynx, z.Bsp. Übergang auf den Hypopharynx oder Oropharynx

B: Glottische Primärtumoren

T1 Tumor beschränkt auf die Glottis mit normaler Beweglichkeit

T2 Glottischer Tumor mit Übergang auf die Sub- und / oder Supraglottis bei normaler oder eingeschränkter Beweglichkeit ohne Fixation

T3 Glottischer Tumor übergreifend auf die Supra- und / oder Subglottis, mit Fixation eines Stimmbandes oder beider Stimmbänder

T4 Glottischer Tumor mit Überschreiten des Larynx, z.Bsp. Einbruch in das Kehlkopfknorpelgerüst oder Übergang auf den Hypopharynx oder Durchbruch in die Haut

C: Subglottischer Tumor

T1 Tumor beschränkt auf die Subglottis mit normaler Beweglichkeit

T2 Subglottischer Tumor mit Übergang auf die Glottis, ohne Fixation

T3 Subglottischer Tumor übergreifend auf die Glottis bzw. Glottis und Supraglottis, mit Fixation

T4 Subglottischer Tumor mit Überschreiten des Larynx, z.Bsp. Einbruch in den Hypopharynx oder Übergang auf die Trachea oder Durchbruch in die Haut

Klassifizierung der Halslymphknotenmetastasen nach dem TNM - System

Nach den Richtlinien der UICC gelten folgende Definitionen :

N0 Keine regionären Lymphknoten tastbar
N1 Bewegliche homolaterale Lymphknotenmetastasen
N2 Bewegliche Kontralaterale oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
N3 Fixierte Lymphknotenmetastasen

Ergebnisse der Histologischen Untersuchung der Halslymphknoten werden durch folgende Abkürzungen dokumentiert :

\+ Histologisch verifizierter Lymphknotenbefall
\- Histologisch negativer Lymphknotenbefall

Klassifizierung der Fernmetastasen nach dem TNM - System

M0 Keine Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen vorhanden

1.3. PATIENTENGUT MIT LARYNX-TUMOREN

1.3.1. AUSWERTUNG DER PATIENTENDATEN

Im Zeitraum vom 1.1.1969 bis 31.12.1974 wurde bei 318 Patienten mit Larynx- oder Pharynxmalignomen eine Strahlentherapie am Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen (Dir.: Prof. Dr. med. W. Frommhold) begonnen. Dieses Patientenkollektiv unterteilt sich in zwei Gruppen. Der größere Anteil (223 Patienten, das entspricht 70 %) umfaßt Carcinome im Larynxbereich. (95 Patienten, das entspricht 30 %) erkrankten an Tumoren des dorsalen Pharynxbereichs (Naso-, Oro-, Hypopharynx).

Als Basis dieser Untersuchung dienten die Patientenkarteien des Medizinischen Strahleninstitutes. Für weitere Informationen wurden bei 123 Patienten die Krankengeschichten der Hals-, Nasen- und Ohrenklinik der Universität Tübingen (Dir.: Prof. Dr. med. D. Plester) herangezogen. Zur Vervollständigung wurden 303 Fragebogen an Haus- und Fachärzte versandt, wobei pro Patient zum Teil mehrere Ärzte angeschrieben wurden. Bei 63 Patienten, die sich weiterer ärztlicher Kontrolle entzogen hatten, wurden die zuständigen Bürgermeisterämter nach Überlebensdaten befragt.

4.4. MORBIDITÄTSALTER UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

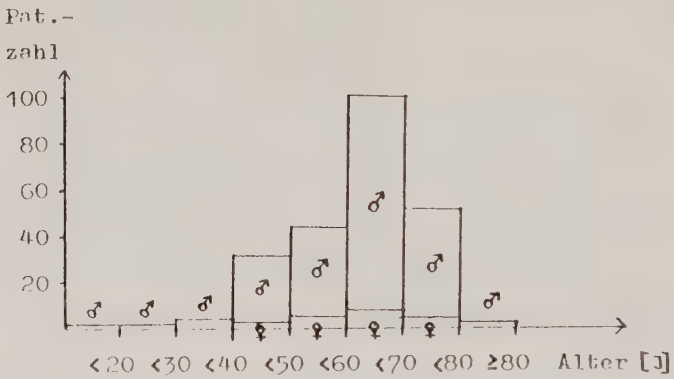


Abb.3 Alters- und geschlechtsabhängige Morbidität

Der Häufigkeitsgipfel liegt sowohl für Frauen wie für Männer in der Altersgruppe von 60 bis einschl. 69 Jahre.

Tab.1 Geschlechtsverteilung

Für Männer ergibt sich eine 11 x häufigere Morbidität

♂	♀
91,5 %	8,5 %
(204/223)	(19/223)

1.3.3. ALKOHOLISMUS UND ERKRANKUNGSHÄUFIGKEIT

Tab.2 Alkoholismus vor bzw. nach Diagnosestellung

vorher: Alkoholabusus nachher: Alkoholabusus	vorher: Alkoholabusus nachher: kein Alkohol.	vorher: Alkoholabusus nachher: unbekannt
7,5 % (8/106)	5,7 % (6/106)	10,4 % (11/106)

Vor der Diagnose: Alkoholabusus
23,6 % (25/106)

vorher: kein Alkohol. nachher: Alkoholabusus	vorher: kein Alkohol. nachher: kein Alkohol.	vorher: kein Alkohol. nachher: unbekannt
0 %	65,1 % (69/106)	11,3 % (12/106)

Vor der Diagnose: kein Alkoholabusus
76,4 % (81/106)

3.3.4. ANATOMISCHE LOKALISATION UND HISTOLOGIE

Tab.3 Lokalisation der Kehlkopftumoren

supraglottisch	37,6 % (84/223)
glottisch	46,2 % (103/223)
subglottisch	3,6 % (8/223)
supraglottisch + glottisch	7,2 % (16/223)
supraglottisch + glottisch + subglottisch	1,8 % (4/223)
Lokalisation nicht eruierbar	3,6 % (8/223)

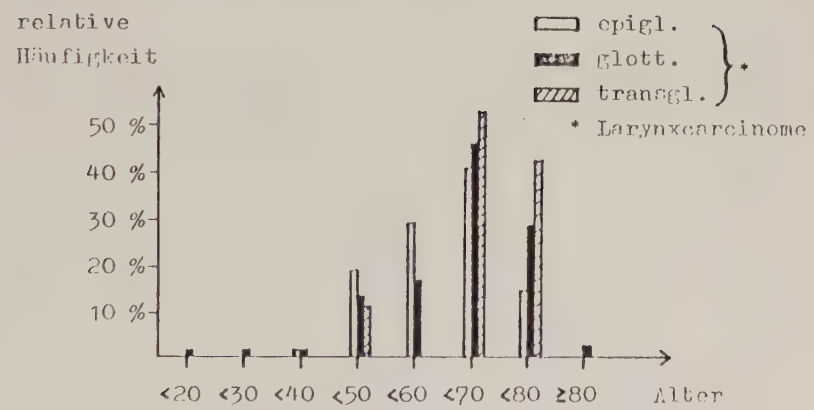


Abb.4 Altersabhängigkeit der Tumorlokalisation
Auffallend ist vor allem bei den transglottischen Tumoren (Zwei- oder Dreitage-Carcinome), aber auch bei den Tumoren mit glottischer Lokalisation, die Verschiebung zum höheren Alter. 40 % der an den transglottischen Tumoren erkrankten Patienten waren zwischen 70 und 80 Jahren alt.

Unter Berücksichtigung des Geschlechts ergibt sich kein signifikanter Einfluß auf die Lokalisation des Tumors im Larynxbereich.

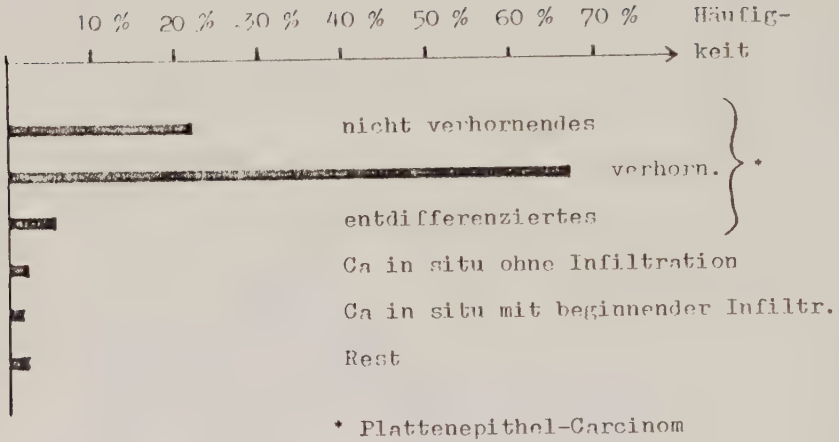


Abb. 5 Feingeweblicher Tumoraufbau

Restgruppe: 1 x Neurofibrosarkom
1 x Rhabdomyosarkom
1 x Ca-entartetes Papillom
1 x nicht genauer bestimmtes Plattenepithel-Ca

Daraus folgt, daß 220 von 222 Tumoren des Larynxbereichs epithelialer Herkunft sind.
Das entspricht

99,1 %.

Tab.4 Histologie in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Histo / Lo	unverh. PE-Ca	verh. PE-Ca	entdiff. PE-Ca	Ca in situ im weiteren Sinn	
supragl.	21,0% (17/81)	67,9% (55/81)	9,8% (8/81)	1,2% (1/81)	} 100%
glott.	22 % (22/100)	69 % (69/100)	3 % (3/100)	6 % (6/100)	} 100%
subgl.	37,5% (3/8)	62,5% (5/8)			} 100%
transgl.	20 % (4/20)	75 % (15/20)		5 % (1/20)	} 100%

Die entdifferenzierten Plattenepithel-Carcinome sind am häufigsten supraglottisch lokalisiert. Wegen der günstigen Frühdiagnose (Heiserkeit, belegte Stimme) nehmen die Tumoren mit dem histologischen Aufbau eines Carcinoma in situ verständlicherweise bei den glottischen Tumoren die relativ größte Stellung ein. 75 % (6/8) gehören zu der Gruppe der glottischen Tumoren. (Zu dem histologischen Typ des Carcinoma in situ werden jene mit und ohne beginnende Infiltration zusammengefaßt).

Tab.5 Histologie mit Bezug auf das Geschlecht der Patienten

Histo. / Geschl.	unverh. PE-Ca	verhorn. PE-Ca	entdiff. PE-Ca	sonstige
♂	85,7%	93,3%	91,7%	91,7%
♀	14,3%	6,7%	8,3%	8,3%
♂ : ♀	6:1	14:1	11:1	11:1
	n 49	n 148	n 12	n 12

1.4.5. TUMORSTADIEN IM PATIENTENGUT

Vorbemerkung zur Stadienordnung :
Übergangsstadien (2,3%) wurden dem höheren Tumorstadium zugerechnet. Tumoren, bei denen das Stadium primär nicht festgestellt wurde und deshalb sekundär eingeordnet werden mußte und diese Einordnung nicht eindeutig rekonstruiert werden konnte, wurden auch in die höheren der infrage kommenden Stadiengruppen eingereiht. In einem Fall war eine Einkreisung des möglichen Stadiums erfolglos. Dieser Fall wurde deshalb bei der Stadieneinteilung nicht berücksichtigt.

Tab.6 T-Stadium ohne Berücksichtigung der Tumorlokalisation

T 1	T 2	T 3	T 4
24,2 % (74/222)	29,7 % (66/222)	43,7 % (97/222)	5,4 % (12/222)

Tab.7 T-Stadium mit Berücksichtigung der Tumorlokalisation

Günstig liegen hier nur die glottischen Tumoren, da 64,1 % schon im Stadium T1 oder T2 erkannt werden konnten. Von den

eindeutig lokalisierbaren Tumoren schneiden die supraglottischen Neubildungen am schlechtesten ab (T4 : 10,7%).

T / Lo	T 1	T 2	T 3	T 4	
supragl.	10,7%	35,7%	42,9%	10,7%	n84
glott.	36,9%	27,2%	35,9%		n103
subgl.		2/8	6/8		
transgl.		20,0%	65,0%	15,0%	n20

Tab.8 T-Stadium mit Bezug auf die Histologie

T / Histo	T 1	T 2	T 3	T 4	
unverh. PE-Ca	12,5%	35,4%	43,8%	8,3%	n48
verhorn. PE-Ca	23,0%	27,7%	44,6%	4,7%	n148
entdiff. PE-Ca	8,3%	33,4%	50,0%	8,3%	n12
Ca in situ im w. Sinne	6/8	2/8			

Tab.9 Häufigkeit des LYMPHKNOTENBEFALLS

Histologische Verifizierung bzw. Falsifizierung gibt den Ausschlag für die jeweilige Einordnung in den positiven oder negativen Lymphknotenbefund.

N0(-), N1-, N2-	76,2 % (170/223)	negativer LK-Befund 76,2 %
N0+, N1(+)	18,4 % (41/223)	positiver LK-Befund 23,8 %
N2(+)	3,1 % (7/223)	
N3	0,9 % (2/223)	
NX	1,4% (3/223)	

Tab.10 N-Stadium (palpatorisch bzw. histologisch bestimmt) in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation.

Lo / N	supraglo.	glott.	subgl.	transgl.
NO(-), N1-,N2-	63,1%	91,3%	5/8	70,0%
NO+, N1(+)	29,8%	5,8%	2/8	30,0%
N2(+)	3,5%	1,9%	1/8	
N3	1,2%			
NX	2,4%	1,0%		
	n 84	n 103		n 20

Glottische Tumoren neigen am wenigsten zur Lymphknotenmetastasierung. Dies läßt sich nicht allein durch die Häufung der Frühformen in dieser Tumorgruppe erklären. Die Glottis besitzt die schlechteste Lymphversorgung der Halsregion und damit die geringste Tendenz, Lymphknotenmetastasen zu setzen (ARNDT, 1973; SCHWAB und ZUM WINKEL, 1974). Mit einem negativen Lymphknotenbefund bei 70 % der ausgedehnten glottischen Tumoren waren diese weit weniger metastasierungsfreudig als supra- und subglottische Neoplasmen.

Tab. 11 Vergleich des palpatorisch erhobenen Lymphknotenbefundes mit dem Ergebnis der histologischen Lymphknotenuntersuchung.

N0 -	23
N0 +	4
N1 -	6
N1 +	17
N2 -	1
N2 +	1

$$\frac{N0+}{N0- + N0+} = 14{,}8\ \%$$

$$\frac{N1-}{N1- + N1+} = 26{,}1\ \%$$

$$\frac{N2-}{N2- + N2+} = \frac{1}{2}$$

Das Verhältnis von palpatorisch negativem Lymphknotenbefund aber histologisch gesicherter Lymphknotenbeteiligung lautet 1 : 5,8 .
Das bedeutet :

Mindestens jeder 7. Patient hat bei palpatorisch unauffälligem Befund schon eine Lymphknotenmetastase !

In ähnlicher Weise werden auch umgekehrte Befunde erhoben :
Das Verhältnis von palpatorisch positivem Lymphknotenbefund aber histologisch nicht bestätigter Lymphknotenbeteiligung liegt bei 1 : 2,9 .
Daraus folgt :

J e d e r 4. P a t i e n t m i t
L y m p h k n o t e n s c h w e l l u n g
b e s i t z t n o c h k e i n e
L y m p h k n o t e n m e t a s t a s e .

Ursache dieser Diskrepanz kann zum Einen eine durch das Carcinom erfolgende Stimulierung des Abwehrsystems, besonders des lokalen Lymphknoten sein; zum Anderen kann die ergonomisch nicht vollständig durchführbare histologische Feinaufarbeitung multipler kleiner Lymphknoten eines Operationspräparates in Einzelfällen das falsch negative Ergebnis bedingen.

Die Berechtigung, eine eindeutige Beziehung aufzustellen :
tastbare Lymphknotenschwellung = Metastase
wird weiterhin durch das Ergebnis in Frage gestellt, daß 2 Patienten mit histologisch negierter Lymphknotenbeteiligung in die Gruppe N1b (b bedeutet: deutlich vergrößerter Lymphknoten) eingeordnet wurden. Bei einem Gesamtkollektiv N1b von 10 Fällen entspricht dies 20%.

Tab.12 Diskrepanz zwischen palpatorischem und histologischem Lymphknotenbefund in Abhängigkeit vom T-Stadium des Primärtumors

N / T	palp. neg. (0) histo.pos. (+)	palp. pos. (1,2) histo.neg. (-)
T1		3 / 7
T2	1 / 4	1 / 7
T3	2 / 4	4 / 7
T4	1 / 4	

In der 1. Gruppe (palpatorisch negativ, histologisch positiv) liegt der Mittelwert bei T3, in der 2. Gruppe (palpatorisch positiv, histologisch negativ) ist der Mittelwert zu T2 hin verschoben. Dadurch kommt zum Ausdruck, daß mit höherem, T-Stadium die Wahrscheinlichkeit zunimmt, auch eine Lymphknotenmetastase vorzufinden. Demgegenüber nimmt mit höherem T-Stadium die Wahrscheinlichkeit ab, einen falschen positiven Lymphknotenbefund zu erheben.

Tab.13 T-N-Stadium ohne Berücksichtigung der Primärtumorlokalisation
(nur die palpatorischen Lymphknotenbefunde wurden berücksichtigt).

T \ N	NO	N1	N2	N3	NX	
T1	93,6%	6,4%				n 47
T2	72,8%	19,7%	1,5%	1,5%	4,5%	n 66
T3	72,2%	20,6%	5,7%			n 97
T4	33,4%	50,0%	8,3%	8,3%		n 12

Es gilt :
Je höher das T-Stadium, desto höher wird der Anteil der palpatorisch positiven Lymphknotenbefunde.

Tab.14 T-N-Stadium bei supraglottischen Tumoren

T \ N	NO	N1	N2	N3	NX	
T1	7/9	2/9				
T2	53,3%	36,7%	3,3%		6,7%	n 30
T3	75,0%	19,4%	5,6%			n 36
T4	4/9	4/9	1/9	1/9		

Tab.15 T-N-Stadium bei glottischer Tumorlokalisation

T \ N	NO	N1	N2	N3	NX	
T1	97,4%	2,6%				n 38
T2	89,3%	7,1%			3,6%	n 28
T3	81,1%	13,5%	5,4%			n 37
T4						

Die sub- und transglottischen Tumoren lassen aufgrund der geringen Fallzahlen keine Rückschlüsse auf die stadienabhängige Lymphknotenmetastasierungstendenz zu.

Fernmetastasen (M-Stadium) :

Es wurden nur zweimal Fernmetastasen beobachtet. Dies bedeutet eine Frequenz von 0,9% (2/223), wobei einmal ein gynäkologischer Zweittumor, als Primärtumor der Fernmetastase, nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.

1.4. THERAPIE DER LARYNX-TUMOREN

1.4.1. RADIOTHERAPIE

1.4.1.1. BESTRAHLUNGSTECHNIK UND THERAPEUTISCHE DOSIS

Angewandte Strahlenarten und Bestrahlungsgeräte :

1. Gammatron (Co 60)
   mit ultraharten Röntgenstrahlen (1,25 MeV)
2. Betatron
   mit ultraharten Röntgenstrahlen (17 MeV)
3. Linearbeschleuniger (LINAC)
   mit ultraharten Röntgenstrahlen (8 MeV)

Eingestrahlte Dosen :

1. Ionendosis
   Einheit: R (Röntgen)
   $1R = 2{,}58 \times 10^{-4}$ C/kg
2. Energiedosis
   Einheit: rad (radiation absorbed dose)
   1rad = 0,01 J/kg
   Die Energiedosis kann über gewebsspezifische Konversionsfaktoren ($f \sim 1$) aus der dosimetrisch eruierten Ionendosis berechnet werden. Angestrebt werde eine Herddosis von 6000 rad.
3. Nominal-Standard-Dose (NSD)
   Die Nominal-Standard-Dose wurde von ELLIS (1971) eingeführt, um die biologische Wirksamkeit einer fraktionierten Bestrahlung zu berücksichtigen.
   Obgleich ELLIS diese Untersuchung an Normalgewebe (Haut) durchführte, zeigen viele Arbeiten anderer Autoren, daß sie - mit Modifikationen - auch für Carcinomgewebe

brauchbar ist. Das gilt insbesondere für das den Tumor umgebende gesunde Bindegewebe; wird dies geschädigt, kann es das Tumorgebiet nicht abkapseln und die durch die Strahlentherapie geschädigten Ca-Zellen inaktivieren.
Ebenso lassen sich Unterbrechungen und Modifikationen im Fraktionierungs- und Protrahierungsschema im Einzelfall berücksichtigen.

Diese empirische Dosis-Zeit-Beziehung von ELLIS lautet :

$$NSD = D \times N^{-0,24} \times T^{-0,11}$$

Einheit: ret (rads equivalent therapy)
D : Tumordosis in rad
N : Zahl der Fraktionen
T : Zeit der Bestrahlungsserie in Tagen

Normaler Bestrahlungsrhytmus :
Die Gesamtdosis wird fraktioniert appliziert, d.h., die Gesamtdosis wird in mehreren Einzeldosen verabreicht; (normalerweise 1000 rad / Woche, in 5 Einzelfraktionen zu je 200 rad).

Unterbrechung des normalen Bestrahlungsrhythmus :

1. Gesamtdosis-Splitting
In die Therapiedauer wird eine bestrahlungsfreie Pause von mindestens zwei, zumeist drei Wochen auf Grund von Strahlennebenwirkungen, Gerätedefekte, Operation etc. eingeschoben.

7. Einzelfraktion-Splitting (= 12h-Splitting)
Zur Reduktion der strahlenbedingten Nebenwirkungen wird die Einzeldosis fraktioniert. Eine Hälfte der täglichen Einzeldosis wird morgens, die Andere abends eingestrahlt.

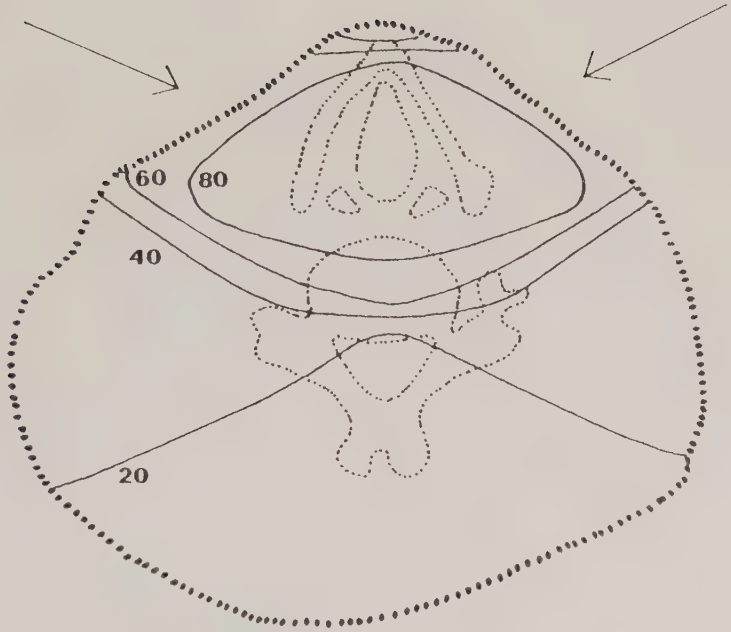


Abb.6 Typische Dosisverteilung bei der Larynxtumorbestrahlung durch das Gammatron (Co 60 - γ - Strahlung; 1,25 MeV) über 65°-Schrägfelder
(Feldbreite 4 cm, QHA 60 cm)

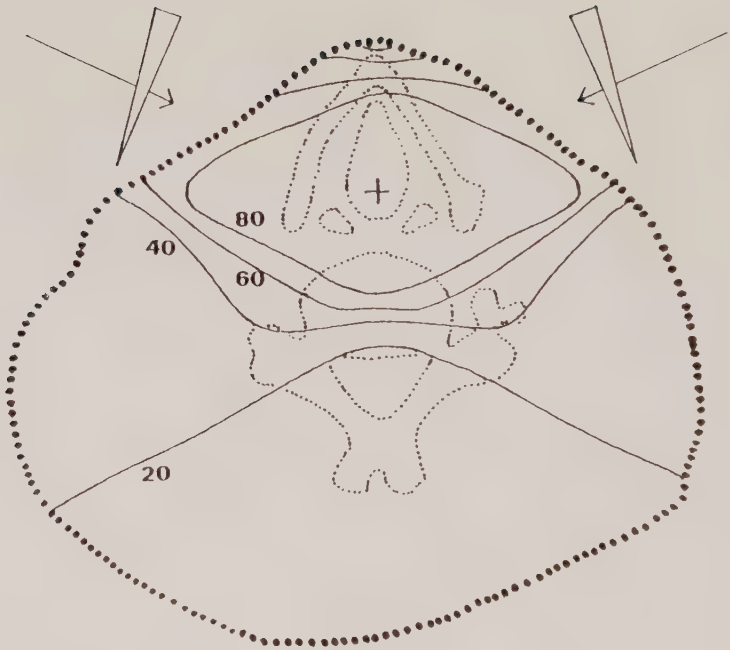


Abb. 7 Typische Dosisverteilung bei der Larynxtumorbestrahlung durch das Gammatron (Co 60 - γ - Strahlung; 1,25 MeV) über 65°-Schrägfelder mit Keilfilter (Feldbreite 4 cm, QHA 60 cm)

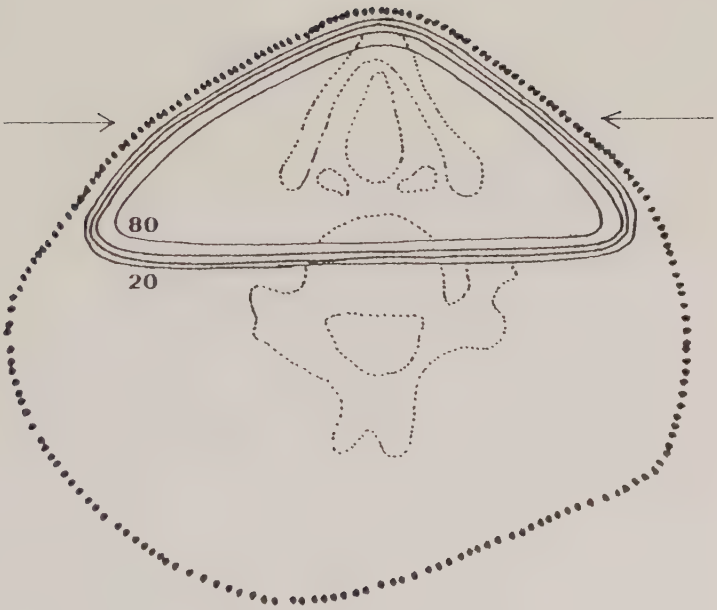


Abb.8 Typische Dosisverteilung bei der Larynxtumorbestrahlung durch das Betatron (Photonenstrahlung; 17 MeV) über opponierende Felder
(Feldbreite 4 cm, FHA 50 cm)

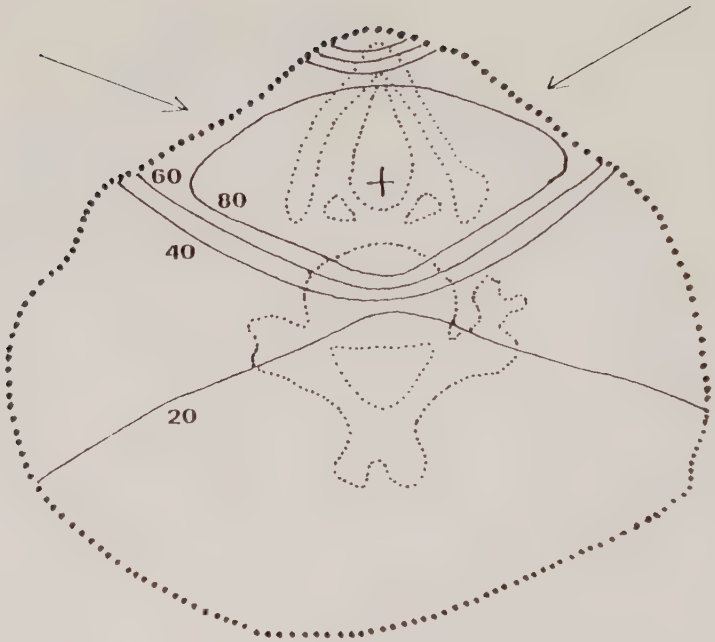


Abb. 9 Typische Dosisverteilung bei der Larynxtumorbestrahlung durch den Linearbeschleuniger (Photonenstrahlung; 8 MeV) über 65°-Schrägfelder ohne Keilfilter (Feldbreite 4 cm, FHA 100 cm)

1.4.1.2.RADIOTHERAPIE DES PRIMÄRTUMORS

Tab.16 Behandlungseinsatz der Strahlentherapie bei Larynxmalignomen
Nach Abschluß der primären Strahlentherapie wurde bei 2 Patienten die Laryngektomie durchgeführt. Diese Patienten wurden in die 1. Gruppe eingeordnet.

primär = ohne chirg. Behandlung des Primär-Tu	sekundär = nach chirg. Behandlung des Primär-Tu	kombiniert = prae- und postoperative Bestrahlung
61,4 % (137/223)	36,8 % (82/223)	1,8 % (4/223)

Tab.17 Eingesetzte Strahlenquellen

Co 60 (γ-Strahlen; 1,25 MeV)	Betatron (X-Strahlen; 17 MeV)	LINAC (X-Strahlen; 8 MeV)
81,0 % (179/221)	10,0 % (22/221)	9,0 % (20/221)

Tab.18 Strahlenart und Feldeinstellung
Bei Bestrahlungstechnikwechsel (11 Fälle) wurden diese Fälle in jene Gruppe eingeordnet, in der der größere Anteil der Herddosis eingestrahlt wurde.

Co 60 65°-Schrägf.	77,8 %	(172/221)
Co 60 opp. Felder	2,7 %	(6/221)
Betatron Rö. opp. F.	5,9 %	(13/221)
Betatron Pendelbestr.	4,1 %	(9/221)
LINAC Schrägf.	6,3 %	(14/221)
Rest	3,2 %	(7/221)

Die Restgruppe setzt sich zum größten Teil aus mit dem Linearbeschleuniger über verschiedene Feldstellungen bestrahlten Patienten zusammen.

Die STANDARDBEHANDLUNG für die Larynxtumoren erfolgte mit dem Gammatron, welches auf 65°-Schrägfelder eingestellt wurde.
Nur die supraglottischen Tumoren wurden zu weniger als 70 % auf diese Art bestrahlt.

Tab.19 Feldanzahl

Bestrahlungen über mehr als zwei Felder wurden durch eine besondere Halslymphknotenbeteiligung notwendig.

2 Felder	>2 Felder	Pendelbestr.
94,1 % (208/221)	1,8 % (9/221)	4,1 % (4/221)

Tab.20 Feldgröße

(aus Bestrahlungen mit dem Gammatron eruiert)

alleinige Primärtumorbestrahlung: beide Werte der Feldgröße < 10,0 cm	mindestens ein Wert im Bereich von 10,0 - 11,0 cm	Primärtu.-und Lymphknotenbestrahlung: mind. ein Wert > 11,0 cm
12,9 % (23/178)	47,2 % (84/178)	39,9 % (71/178)

Bei sekundär bestrahlten Patienten wurden häufiger als bei primär Bestrahlten Patienten große Felder eingestellt.

Tab.21 Feldbeeinflußung

Eine Feldbeeinflußung in Form eines Keilfilters zur Inhomogenisierung des Feldes kommt nur beim Gammatron oder dem Linearbeschleuniger in Frage.

	Feldbeeinflußung	keine Feldbeeinflußung	
60 Co	98,3 %	1,7 %	n 179
Linac	52,9 %	47,1 %	n 17

Die Herdtiefe wird durch die Anatomie des Halses (Halsdurchmesser) festgelegt. Der Tumorherd wurde in 51,6 % (111/215) der Fälle in 5 cm Tiefe bestimmt und folgedessen mit der Maximaldosis in dieser Tiefe bestrahlt.

Tab.22 Applizierte Ionendosis
(RHD = Röntgen-Herd-Dosis)

<4500 RHD min.: 600 RHD	4500-5400 RHD	5500-6500 RHD	>6500 RHD max.: 8000 RHD
4,5 % (10/223)	4,9 % (11/223)	81,2 % (181/223)	9,4 % (21/223)

Tab.23 Eingestrahlte Einzeldosis

200 RHD	250 RHD	150 RHD	Wechsel der täglichen Einzeldosis
91,9 % (204/222)	4,5 % (10/222)	0,5 % (1/222)	3,1 % (7/222)

Tab.24 Eingestrahlte Nominal-Standard-Dose (NSD)

In der angestrebten Gruppe (1700-1800 ret) befindet sich das weitaus größte Kollektiv.

<1700 ret	1700-1800 ret	>1800 ret
23,0 % (51/222)	66,7 % (148/222)	10,3 % (23/222)

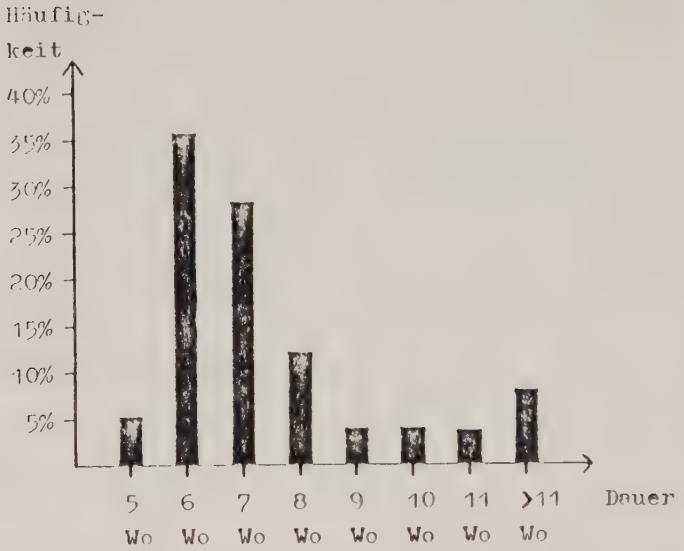


Abb.10 Bestrahlungsdauer bei Einstrahlung von mehr als 5400 RHD

Die UNTERBRECHUNG DES NORMALEN BESTRAHLUNGS-RHYTHMUS durch ein Gesamtdosis-Splitting wurde in 18,0 % der Fälle durchgeführt. (Von den 217 Patienten, die mit mehr als 1800 RHD bestrahlt wurden war in 39 Fällen ein Splitting eingeführt worden.)

Tab.25 Ursache für das Gesamtdosis-Splitting

Neben-wirkungen	sonstiges	kom. Therapie	Änderung der Höchst-dosis
56,4 % (22/39)	30,6 % (12/39)	10,2 % (4/39)	2,6 % (1/39)

Das Gesamtdosis-Splitting aufgrund von Strahlennebenwirkungen wurde bei einer durchschnittlichen Dosis von 4125 RHD eingesetzt.
Bei primär bestrahlten Patienten war das Splitting doppelt so häufig notwendig wie bei den sekundär Bestrahlten.

Die UNTERBRECHUNG DES NORMALEN BESTRAHLUNGS-RHYTHMUS durch Einzelfraktion-Splitting (= 12h-Splitting) trat mit einer Häufigkeit von 5,4 % (12/223) auf. Die Einführung des Einzelfraktion-Splitting wurde in 91,7 % der Fälle aufgrund von Strahlennebenwirkungen notwendig. Es wurde im Durchschnitt bei einer Dosis von 2750 RHD eingeführt.
Bei der primären war es im Vergleich zur sekundären Radiotherapie mehr als 6 mal häufiger notwendig, das 12h-Splitting einzusetzen.

In 4 Fällen wurde sowohl ein Gesamtdosis- wie auch ein 12h-Splitting eingesetzt.

1.4.1.3. RADIOTHERAPIE DER LYMPHWEGE UND LYMPHKNOTEN-METASTASEN

In der Mehrzahl der Fälle wurden die Lymphknoten nicht über gesonderte Felder bestrahlt, sondern zusammen mit dem Primärtumor über die gleichen, vergrößerten Felder therapiert. (siehe 1.4.1.2.)
In 4 Fällen wurden die Lymphknoten über eigene Felder bestrahlt.

1.4.1.4. NEBENWIRKUNGEN DER STRAHLENTHERAPIE

Frühnebenwirkungen:

In diese Kategorie fallen alle Nebenwirkungen, die während der Behandlung auftraten.

Die exsudative Hautreaktion kam in 6 von 223 Fällen vor. Das entspricht 2,7 %. Sie trat nur bei Bestrahlungen mit dem Gammatron auf, da bei Verwendung dieser Strahlenqualität (Co 60) die Oberflächendosis im Vergleich zu den anderen verwendeten Strahlenqualitäten (Betatron, Linearbeschleuniger) am höchsten ist. Die Oberflächendosis beim Auftreten der exsudativen Hautreaktion betrug durchschnittlich 8000 rad.

Tab.26 Auftreten der exsudativen Hautreaktion in Abhängigkeit von der Feldgröße

Zunehmende Feldgröße begünstigt das Auftreten einer exsudativen Hautreaktion.

beide Werte der Feldgröße < 10 cm	mindestens ein Wert der Feldgröße zwischen 10,0 - 11,0 cm	mindestens ein Wert > 11 cm
0 % (0/23)	3,6 % (3/84)	4,2 % (3/71)

Die exsudative Schleimhautreaktion trat in 34 von 223 Fällen auf. Daraus ergibt sich eine relative Häufigkeit von 15,2 %.

Tab.27 Auftreten einer exsudativen Schleimhautreaktion in Abhängigkeit von der Nominal-Standard-Dose

In der Gruppe mit weniger als 1700 ret ist die Häufigkeit der exsudativen Schleimhautreaktion u.a. deswegen so groß, weil aufgrund dieser Nebenwirkung ein Splitting eingesetzt wurde, was wiederum eine Verminderung der NSD bewirkte.

NSD	exsudative Schleimhaut-reaktion	keine exsud. Schleimhaut-reaktion	
< 1700 ret	21,6 %	78,4 %	n 51
1700-1800 ret	10,1 %	89,9 %	n148
>1800 ret	34,8 %	65,2 %	n 23

Therapierelevante Schluckbeschwerden ohne obengenannte morphologische Korrelate traten in 6 von 223 Fällen auf. Das entspricht 2,7 %.
Bei 4 Patienten wurde ein Gesamtdosis-Splitting und bei 2 Patienten ein Einzelfraktion-Splitting aufgrund der Schluckbeschwerden eingesetzt.

Tab.28 Applizierte Medikamente zur Prophylaxe und Therapie von Frühnebenwirkungen
Die Schmerzmittel gegen Tumorschmerzen sind mit aufgeführt.

Medik.	Schleimhaut-schützende Mittel (Bepanthen^{R} o.ä.)	Schmerz-mittel	Lokal-anaesthetika (Tepilta^{R} o.ä.)
appliziert	59,7 %	34,6 %	39,0 %
nicht appl.	40,3 %	65,4 %	61,0 %
	n 77	n 78	n 77

Spätnebenwirkungen:
In diese Kategorie fallen die Nebenwirkungen wie Trockenheit und zähe Schleimbildung der Schleimhäute, Schluckbeschwerden und auch Sprachbeeinflussung, welche im Anschluß an die Strahlentherapie auftraten und zeitweise oder dauernd vorhanden waren.

In 98 von 160 Fällen waren mindestens eine von den drei Nebenwirkungen (Trockenheit an der Schleimhaut, zähe Schleimbildung der Schleimhaut und/oder Schluckbeschwerden) vorhanden.

Das entspricht 61,2 %.

Somit leidet mindestens jeder zweite bestrahlte Patient an den Folgen der Strahlentherapie.

Tab.29 Vorkommen der einzelnen Spätnebenwirkungen

	Trockenheit	zähe Schleimbild.	Schluckbeschwerden
vorhanden	37,9 %	41,9 %	36,7 %
nicht vorhanden	62,1 %	58,1 %	63,3 %
	n 161	n 160	n 147

Tab.30 Kombiniertes Auftreten der einzelnen Spätnebenwirkungen

nur eine der 3 Spätnebenwirkungen	zwei der Spätnebenwirkungen	alle drei Spätnebenwirkungen
39,8 % (33/83)	25,3 % (21/83)	34,9 % (29/83)

Tab.31 Auftreten der Trockenheit in Bezug auf die Nominal-Standard-Dose

NSD / NeWi	< 1700 ret	1700–1800 ret	> 1800 ret
Trockenheit	34,5 %	40,2 %	26,7 %
keine Trockenheit	65,5 %	59,8 %	73,3 %
	n 29	n 117	n 15

Tab.32 Auftreten der zähen Schleimbildung in Bezug auf die NSD

NSD / NeWi	< 1700 ret	1700 – 1800 ret	> 1800 ret
zäher Schleim	21,4 %	47,9 %	33,3 %
kein zäher Schleim	78,6 %	52,1 %	66,7 %
	n 28	n 117	n 15

Tab.33 Auftreten der Schluckbeschwerden in Bezug auf die NSD

NSD / NeWi	< 1700 ret	1700 - 1800 ret	> 1800 ret
Schluck-beschwerden	34,6 %	35,8 %	46,7 %
keine Schluckbe.	65,4 %	64,2 %	53,3 %
	n 26	n 106	n 15

Die Sprachbeeinflußung als Spätnebenwirkung besteht vor allem in einer Heiserkeit, aber auch in einer Rauigkeit der Stimme, in einer schwachen Stimme usw.

Bei 62,7 % der ausschließlich bestrahlten Patienten (47 / 75) tritt eine Sprachbeeinflußung auf.

> Somit ist in mehr als der Hälfte der Fälle das funktionelle Ergebnis der Sprache durch die Strahlentherapie beeinträchtigt.

Patienten mit einem späteren Rezidiv haben einen doppelt so häufigen schlechten funktionellen Sprachbefund als rezidivfreie Patienten. Diese Tatsache legt nahe, daß ein Teil der schlechten funktionellen Ergebnisse durch Rezidive, also nicht durch die Strahlentherapie bedingt ist. Dafür spricht auch, daß nicht die glottischen,

sondern die supraglottischen Tumoren häufiger an den nicht optimalen Funktionsergebnissen beteiligt sind.

Frage des Zusammenhangs zwischen Früh- und Spätnebenwirkungen

Als Nebenwirkung wurde nur die exsudative Schleimhautreaktion berücksichtigt. Von den Spätnebenwirkungen wurden die Schleimhauttrockenheit und / oder die zähe Schleimbildung verwertet.

Tab.34 Beziehung zwischen Früh- und Spätnebenwirkungen an den Schleimhäuten

Früh pos. / Spät pos.	Früh pos. / Spät neg.	Früh neg. / Spät pos.	Früh neg. / Spät neg.
6,8 % (11/162)	6,8 % (11/162)	45,1 % (73/162)	41,3 % (67/162)

Tab. 39 Korrelation zwischen Früh- und Spätnebenwirkungen an den Schleimhäuten

Frühnewi positiv		Frühnewi negativ	
Spätnewi positiv	Spätnewi negativ	Spätnewi positiv	Spätnewi negativ
50 % (11/22)	50 % (11/22)	52,1 % (73/140)	47,9 % (67/140)
100 %		100 %	

Ein Zusammenhang zwischen Früh- und Spätnebenwirkungen an den Schleimhäuten besteht bei der Bestrahlung der Larynxtumoren nicht.

1.4.2. CHIRURGISCHE THERAPIE

1.4.2.1. CHIRURGISCHE THERAPIE DES PRIMÄRTUMORS

Tab.36 Behandlungseinsatz der chirurgischen Therapie

Im Gesamten wurde bei 39,5 % der Kehlkopftumorpatienten der Primärtumor im Verlauf der Erstbehandlung operativ angegangen.

primäre chirurgische Therapie	sekundäre chirurgische Therapie	kombinierte Therapie
93,2 % (82/88)	2,3 % (2/88)	4,5 % (4/88)

Tab.37 Operative Verfahren

lokale Primärtumor-entfernung	Hemi-laryngektomie	Laryng-ektomie
1,1 % (1/88)	15,9 % (14/88) davon: 50,0% vertikal 35,7% horizont.	83,0 % (73/88)

Tab. 48 Operative Verfahren mit Bezug auf das T-Stadium

chirurg. Therapie / T	lokale Tumor-entfernung	Hemi-laryng-ektomie	Laryng-ektomie	
T 1		3/7	4/7	
T 2		36,0 %	64,0 %	} n25
T 3	2,1 %	4,2 %	93,7 %	} n48
T 4			7/7	

1.4.2.2. CHIRURGISCHE THERAPIE DER REGIONÄREN LYMPH - KNOTENMETASTASEN

Die regionären Lymphknoten wurden bei 72 von 223 Patienten operativ angegangen. Das entspricht 32,3%. Nur in 2 Fällen erfolgte die chirurgische Lymphknotenbehandlung ohne gleichzeitige chirurgische Behandlung des Primärtumors.

Tab. 39 Chirurgische Behandlung der Halslymphknoten mit Bezug auf die palpatorisch bestimmten N-Stadien.

Ch.Th. / N-Stadium	Lymphknoten-exstirpation	einseitige neck-dissection	beidseitige neck-dissection
palp. positiv	1/1	44,3 %	1/1
palp. negativ		55,7 %	

n 70

Paplpatorisch negative Lymphknoten wurden absolut gesehen häufiger operativ entfernt als palpatorisch positive.
Anders liegen die Verhältnisse bei der relativen Häufigkeit:

64,7 % (33/51) der palpatorisch positiven Lymphknoten wurden operativ entfernt, während nur

23,1 % (39/169) der palpatorisch negativen Lymphknoten chirurgisch angegangen wurden.

96,7 % der Operationen an Primärtumoren und Halslymphknoten wurden in der Universitäts Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen (Dir.: Prof. Dr. med. Plester) durchgeführt.

1.4.3. CHEMOTHERAPIE

Kein Patient erhielt eine zytostatische Therapie auf Grund eines Larynxneoplasmas. Nur bei einem Patienten wurde wegen eines Zweittumors (Prostatacarcinom) eine Chemotherapie eingeleitet.

1.5. ERGEBNISSE DER LARYNX-TUMORBESTRAHLUNG

1.5.1. ÜBERLEBENSDATEN

Statistische Voraussetzungen:
Es gibt mehrere Vorgehensweisen, die Überlebensraten zu berechnen. Folgende seien erwähnt:

A.: Die Überlebensraten werden berechnet, indem die Verschollenen (= Patienten, die nicht bis zum festgesetzten Ende des Beobachtungszeitraumes verfolgt werden konnten) ignoriert werden. Diese Verschollenen werden deshalb sowohl von den Lebenden am Anfang des Beobachtungszeitraumes (Nenner) als auch von den Überlebenden am Ende des Beobachtungszeitraumes (Zähler) subtrahiert.

$$\text{Überlebensrate} = \frac{L - V - M}{L - V}$$

(L : Überlebende am Anfang des Beobachtungszeitraumes
V : Verschollene im Beobachtungszeitraum
M : Verstorbene im Beobachtungszeitraum)

B.: Beim Grenzproduktverfahren von FIX u. NEYMAN (1951) wird für jedes Beobachtungsjahr eine spezifische Quote P_i errechnet.

$$P_i = \frac{L_{i-1} - \frac{1}{2} V_i - M_i}{L_{i-1} - \frac{1}{2} V_i}$$

(L_{i-1} : Überlebende am Beginn des Beobachtungsjahres

V_i : Verschollene im Beobachtungszeitraum

M_i : Verstorbene im Beobachtungszeitraum)

Die Überlebensrate für einen bestimmten Beobachtungszeitraum ergibt sich aus dem Produckt der spezifischen Quoten:

$$\text{Überlebensrate} = \sum_{1}^{i} P_i = P_1 \cdot P_2 \cdot P_3 \cdot \ldots\ldots P_i$$

(FIX u. NEYMAN zählen zu den Verschollenen auch jene verstorbene Patienten, welche im Beobachtungszeitraum nachweislich nicht am Tumor verstorben sind; dies wurde bei nachfolgender Auswertung nicht berücksichtigt.)

Das Grenzproduktverfahren wurde eingeführt, um die Verschollenen bei der Erstellung der Überlebensraten (in optimistischem Sinne) zu berücksichtigen. Die durch das Grenzproduktverfahren erhaltenen Ergebnisse sind deswegen empirische Überlebensraten.

C.: Die "Crude-Survival-Rate" von CLEMMESEN (1951) zählt alle Verschollenen als Verstorbene.

$$\text{Überlebensrate} = \frac{L - V - M}{L}$$

(L : Lebende am Anfang des Beobachtungszeitraumes

V : Verschollene im Beobachtungszeitraum

M : Verstorbene im Beobachtungszeitraum)

Um einen Kompromiß zwischen der optimistischen Methode von FIX u. NEYMAN und dem pessimistischen Verfahren von CLEMMESEN zu finden, wurde in vorliegender Arbeit, wenn nicht anders angegeben, nach der unter A dargestellten Methode ausgewertet.

1.5.1.1. ÜBERLEBENSRATEN ALLER LARYNXTUMORPATIENTEN

Tab.40 Überlebensraten aller Larynxtumorpatienten
unter Berücksichtigung verschiedener statistischer Methoden

Statist. Methode / Überlebensraten	Methode A	Methode B (FIX u. NEYMAN)	Methode C (CLEMMESEN)
1 Jahres-ÜR	79,3 %	79,5 %	77,1 %
2 Jahres-ÜR	61,6 %	61,9 %	59,6 %
3 Jahres-ÜR	49,5 %	55,8 %	45,3 %
5 Jahres-ÜR	27,2 %	42,3 %	19,7 %

1.5.1.2. ALTERSSPEZIFISCHE ÜBERLEBENSRATEN

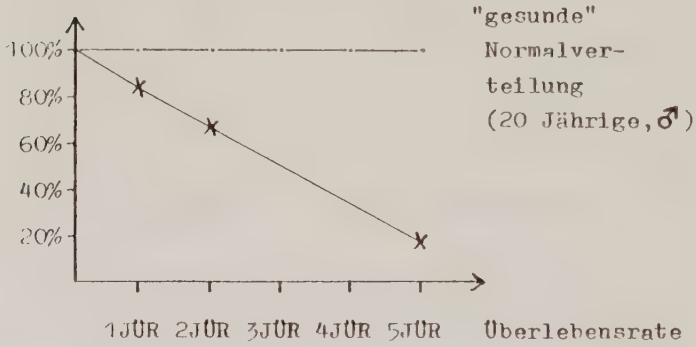


Abb. 11 Überlebensraten in der Altersgruppe bis einschließlich 39 Jahre

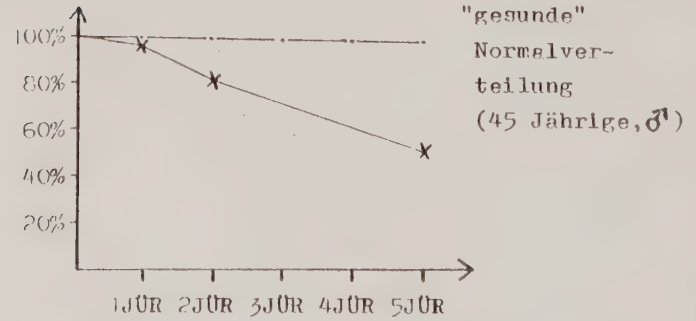


Abb. 12 Überlebensraten in der Altersgruppe von 40 bis einschl. 49 Jahre

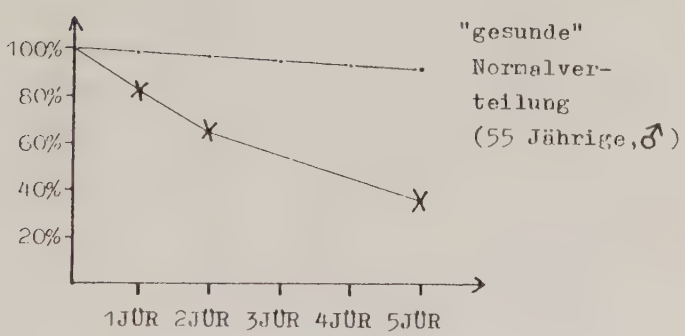


Abb.13 Überlebensraten in der Altersgruppe von 50 bis einschl. 59 Jahre

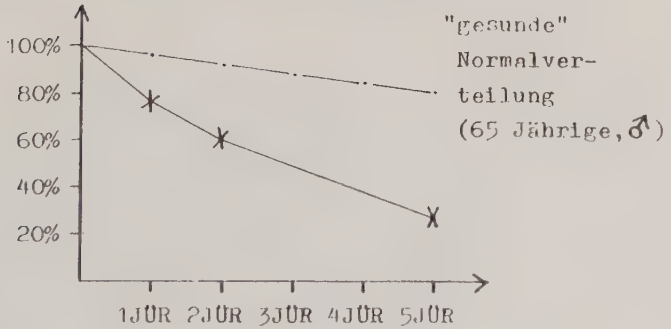


Abb.14 Überlebensraten in der Altersgruppe von 60 bis einschl. 69 Jahre

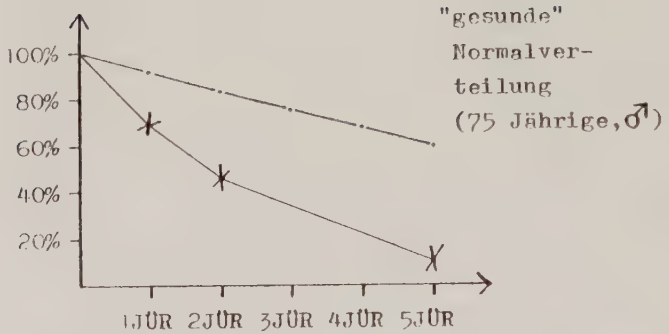


Abb.45 Überlebensraten in der Altersgruppe von 70 bis einschl. 79 Jahre

In der Altersgruppe ab 80 Jahre verstarben beide Patienten im Zeitraum zwischen 2 und 5 Jahren nach Diagnosestellung.

Tab.41 KORRIGIERTE 5-Jahres-Überlebensraten
Die Überlebensraten der Tumorpatienten wurden mit der natürlichen Absterberate korrigiert. Somit wurde die rein tumorbedingte Auswirkung auf die Überlebensraten erhalten.

<40 Jahre	40 - 49 Jahre	50 - 59 Jahre	60 - 69 Jahre	70 - 79 Jahre	>80 Jahre
17,6%	52,9%	45,0%	46,9%	51,5%	69,3%

Die Verschlechterung der Überlebenszeit durch das Tumorleiden wird mit zunehmendem Alter immer geringer. Die Differenz zwischen den altersspezifischen 5-Jahres'überlebensraten von "Gesunden" und Larynxtumorpatienten verkleinert sich mit steigendem Alter der Patienten - die Überlebenskurven gleichen sich an. (Eine Ausnahme stellen die Patienten in der Altersgruppe von 40 - 49 Jahre dar, welche unkorrigiert die beste Prognose besitzen.)

1.5.1.3. ABHÄNGIGKEIT DER ÜBERLEBENSRATEN VON VERSCHIEDENEN PARAMETERN

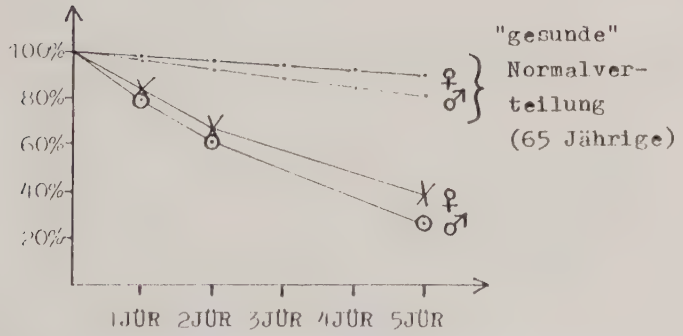


Abb. 16 GESCHLECHTSABHÄNGIGE Überlebenszeit
Unter Berücksichtigung der "gesunden" Normalverteilung wird deutlich, daß die Prognose von Larynxtumorpatientinnen nur

leicht gegenüber dem männlichen Kollektiv verbessert ist.

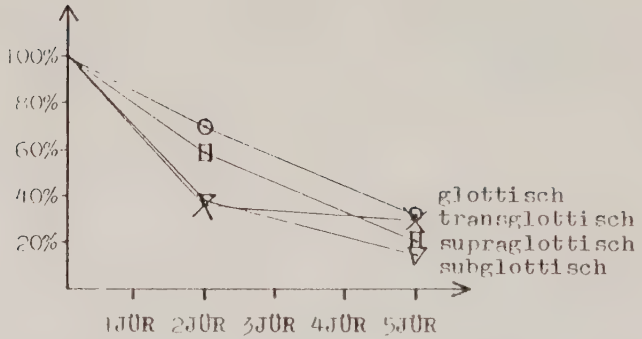


Abb. 17 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der LOKALISATION

Bei den glottischen und transglottischen Tumoren lebte nach 5 Jahren noch fast jeder 3. Patient, bei den supraglottischen jeder 5. und den subglottischen Tumoren jeder 6. Patient.

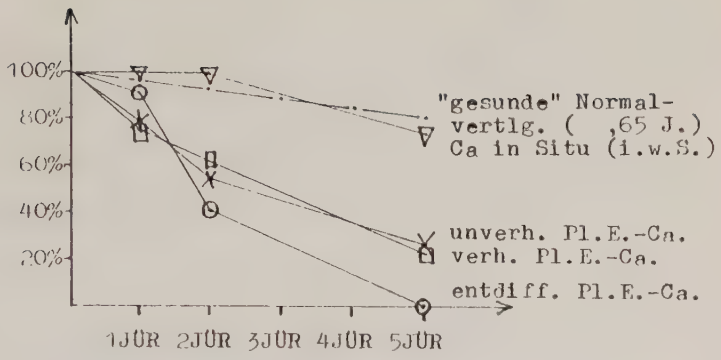


Abb.18 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der HISTOLOGIE des Primärtumors

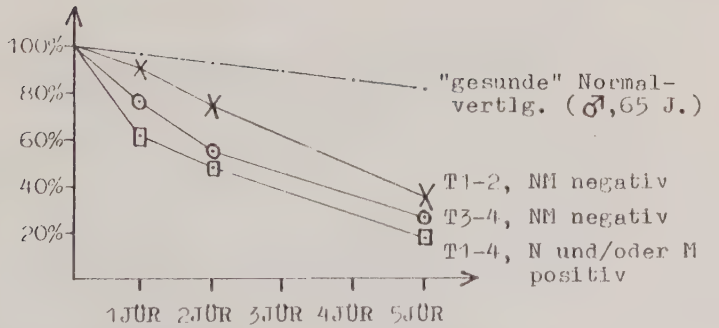


Abb.19 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der T N M - GRUPPIERUNG ohne Berücksichtigung der Primärtumorlokalisation

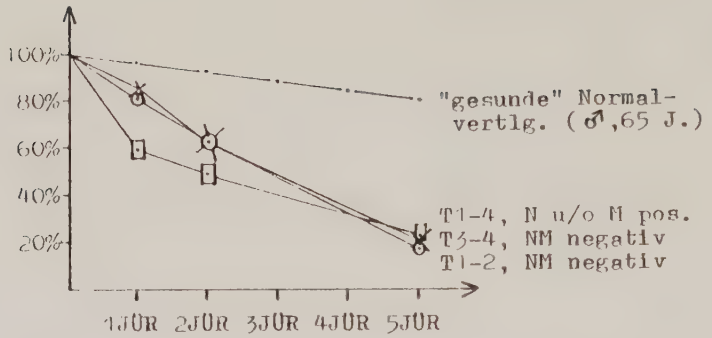


Abb.20 Überlebenszeit in Abhängigkeit von den T N M - GRUPPIERUNGEN bei SUPRAGLOTTISCHEN PRIMÄRTUMOREN

Die Prognose ist bei supraglottischen Tumoren vom TNM-Stadium unabhängig.

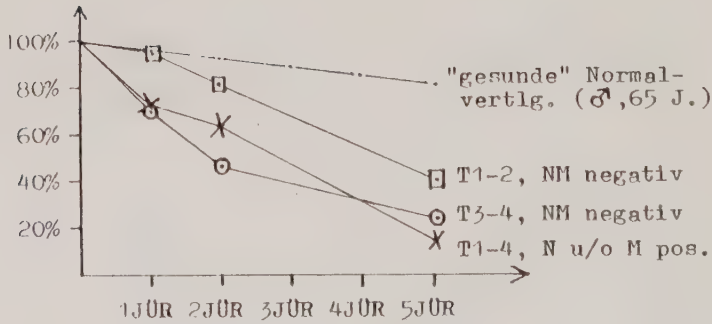


Abb.21 Überlebenszeit in Abhängigkeit von den T N M - GRUPPIERUNGEN bei GLOTTISCHEN PRIMÄRTUMOREN

Die Prognose ist bei glottischen Tumoren vom TNM-Stadium abhängig.

Auch bei TRANSGLOTTISCHEN CARCINOMEN (Zwei- oder Drei-Etagen-Carcinome) läßt sich eine Abhängigkeit vom TNM-Stadium feststellen, welche aber aufgrund kleiner Fallzahlen nicht aussagekräftig genug ist. Transglottische Tumoren mit einem positiven Lymphknotenbefund haben eine sehr schlechte Prognose (5-JÜR: 0/6), während Patienten mit negativem Lymphknotenbefund eine gute Prognose besitzen (5-JÜR: 5/11 = 45,5 %).

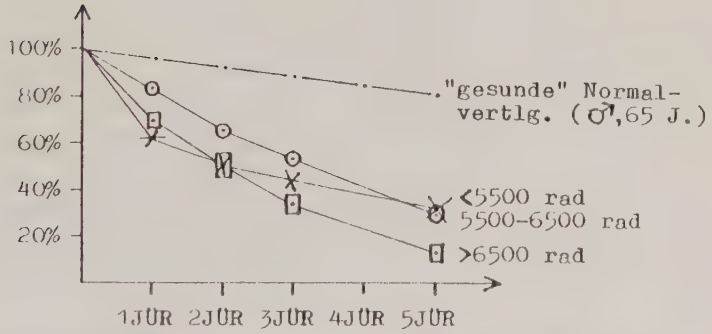


Abb.22 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der eingestrahlten GESAMTDOSIS

In der Gruppe mit einer eingestrahlten Dosis von mehr als 6500 rad befinden sich die strahlenresistenten Tumoren. Eine Erhöhung der Gesamtdosis zeigt keinen Erfolg. Die strahlensensiblen Tumoren sprechen schon unterhalb der angestrebten Dosis gut an.

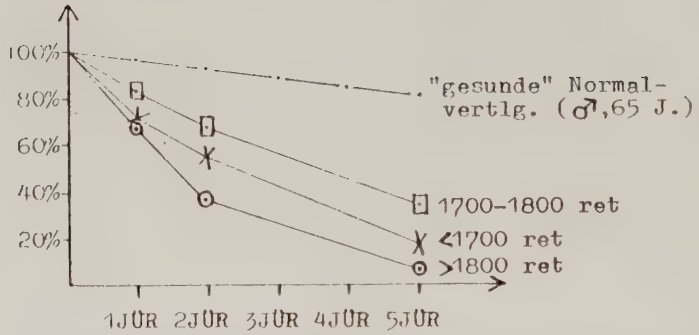


Abb.23 Überlebenszeit mit Bezug auf die Nominal-Standard-Dose

In der angestrebten Gruppe ist die Erfolgsquote am höchsten. Das mit mehr als 1800 ret bestrahlte Kollektiv hat eine sehr schlechte Prognose, was u.a. mit dem Überwiegen von therapieresistenten Tumoren in dieser Gruppe zusammenhängt.

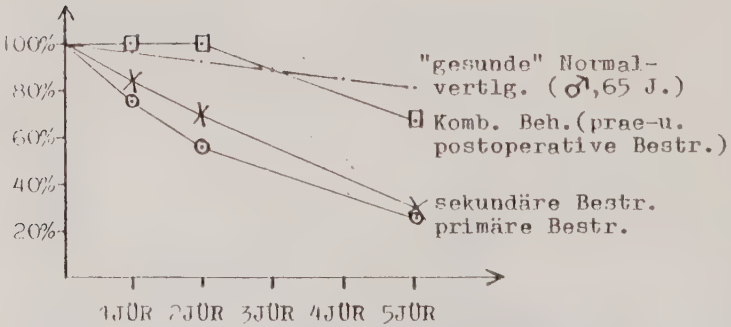


Abb.24 Überlebenszeit mit Bezug auf den RADIOTHERAPEUTISCHEN BEHANDLUNGSEINSATZ

Es besteht ein geringer Unterschied in der Prognose zwischen der primären und

sekundären Strahlentherapie. Das sehr günstige Ergebnis mit der kombinierten Behandlung läßt wegen der geringen Fallzahl (n = 3) keinen endgültigen Schluß zu.

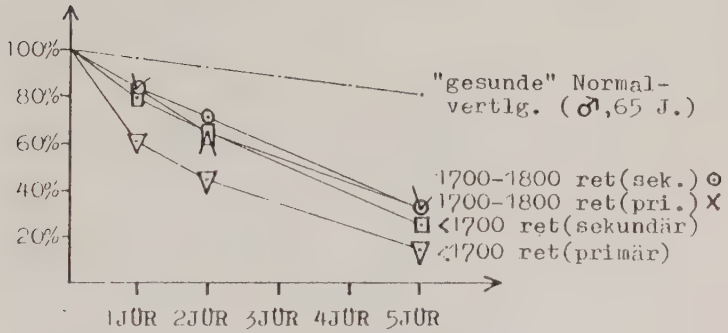


Abb.25 Überlebenszeit in Abhängigkeit vom RADIOTHERAPEUTISCHEN BEHANDLUNGSEINSATZ und der N S D

Primärer und sekundärer Einsatz der Strahlentherapie in der Behandlung von Larynxtumoren verbunden mit dem Erreichen der angestrebten Dosis besitzen die gleiche Erfolgsquote. Es sei darauf hingewiesen, daß die beiden Therapiemöglichkeiten verschiedene Indikationen besitzen.

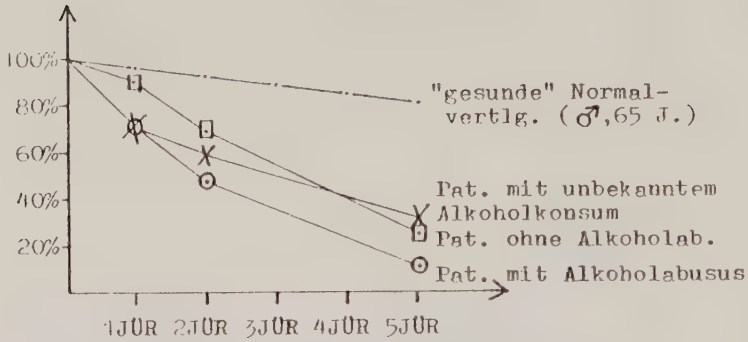


Abb.26 Überlebenszeit in Bezug auf den ALKOHOLABUSUS

Patienten mit einem Alkoholabusus besitzen eine sehr schlechte Prognose. Das Kontrollkollektiv liegt aber in der 5-Jahres-Überlebensrate noch höher als die Nichtalkoholiker.

1.5.2. REZIDIVE BEI LARYNXTUMORPATIENTEN

Um die u.a. durch die unterschiedlichen Informationen entstandene Vielfalt der Fälle zu ordnen wurde folgende Gruppeneinteilung gewählt :
Tab.42

1. keine Rezidive (+ nicht bekannt gewordene)	142
2 Rezidive mit Rezidivauftrittszeitpunkt	46
3. Rezidive ohne Auftrittszeitpunkt mit Todesdatum	24
4. Rezidive ohne Auftrittszeitpunkt und Patient lebt	2
5. † kurz nach oder während der Therapie	9

zur (1.) Gruppe:
Tab.43 Zeitintervalle der festgestellten Rezidivfreiheit

≤ 12 Mo	13-24 Mo	25-36 Mo	37-60 Mo	> 60 Mo
(34/142)	(13/142)	(16/142)	(46/142)	(33/142)

Im Zeitraum bis zu höchstens 12 Monate nach Diagnosestellung befinden sich viele Patienten, die nach Abschluß der Behandlung nicht mehr ärztlich kontrolliert wurden.
In dieser Gruppe befinden sich deshalb viele Patienten mit Rezidiven, was an der Tatsache deutlich wird, daß 44,1 % (15/34) dieser Patienten an unbekannter Todesursache verstorben sind. Dieser ebengenannte Anteil wird mit zunehmender Dauer der festgestellten Rezidivfreiheit geringer.

zur (2.) Gruppe:

Abb.27 Zeitlicher Abstand des Rezidivauftritts von der Primärtumorbehandlung

63,0 % DER REZIDIVE TRETEN INNERHALB DES ERSTEN JAHRES AUF !

zur (5.) Gruppe:
Von den 9 Patienten, die während oder kurz nach der Strahlentherapie verstarben, war nur ein Todesfall nicht tumorbedingt. In den 8 Fällen sprach der Tumor nicht auf die Radiotherapie an.

Überlebensdaten der Patienten mit einem Rezidiv

Tab.44 Daten der lebenden und verstorbenen Patienten mit einem Rezidiv
(Patienten, die während oder kurz nach der Strahlentherapie verstorben sind, wurden hierbei nicht berücksichtigt.)

⊢┼⊣ ≤ 12 Mo.	25,0 %	(18/72)
⊢┼⊣ 13-24 Mo.	36,1 %	(26/72)
⊢┼⊣ 25-36 Mo.	16,7 %	(12/72)
⊢┼⊣ 37-60 Mo.	6,9 %	(5/72)
⊢┼⊣ > 60 Mo.	1,4 %	(1/72)
Leb. 25-36 Mo.	4,2 %	(3/72)
Leb. 37-60 Mo.	4,2 %	(3/72)
Leb. > 60 Mo.	5,5 %	(4/72)

Alle Patienten in der Lebendgruppe von mehr als 60 Monaten hatten Rezidive mit spätem Auftrittsdatum (2 x im Zeitraum von 37 - 60 Monaten, 2 x nach Ablauf von 60 Monaten). Daraus läßt sich eine SEHR SCHLECHTE PROGNOSE FÜR DIE PATIENTEN NACH AUFTRITT EINES REZIDIVS herleiten.

Die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit einem Rezidiv (Ausgangspunkt: Diagnosezeitpunkt des Primärtumors) liegt bei 6,9% !

Im zweiten Jahr nach Primärtumordiagnosestellung sterben am relativ häufigsten Patienten, bei denen ein Rezidiv auftrat.

Rezidivlokalisationen

Tab.45 Rezidivlokalisation ohne Berücksichtigung der Primärtumorlokalisation
(Isoliert fragliche Rezidivbefunde, d.h. ohne weiteres eindeutiges Rezidiv, traten bei der lokalen Rezidivlokalisation 2 x und bei den Fernmetastasen 3 x auf.)

Rez.	lokales Rezidiv	Rezidiv am Tracheostoma	Lymphknoten Rezidiv	Fernmetastasen
Rezidiv	74,3%	27,3%	41,2%	23,5%
kein Rezidiv	21,4%	69,7%	54,4%	65,6%
fragl. Rezidiv	4,3%	3,0%	4,4%	10,9%

Bei 75 % aller Rezidive kommt ein lokales Rezidiv vor.
MIT 6,1 % (2/33) IST DER ANTEIL VON TRACHEOSTOMA-REZIDIVEN OHNE GLEICHZEITIGES LOKALES REZIDIV SEHR GERING !

Eruierte Lokalisationen der Fernmetastasen:
3 x Skelett (dabei 1 x fraglich)
4 x Lunge (dabei 2 x fraglich)
1 x Magen und Ösophagus
1 x ZNS

Tab.46 Vorkommen eines LOKALEN Rezidivs in Bezug auf die Primärtumorlokalisation

Rezidiv / Tumor-lok.	Rezidiv	kein Rezidiv	fraglich	
supra-glottisch	71,0 %	25,8 %	3,2 %	n 31
glottisch	73,1 %	23,1 %	3,8 %	n 26
sub-glottisch	5/5			
trans-glottisch	4/5		1/5	
Rest	2/3	1/3		

Tab.47 Vorkommen eines Rezidivs am TRACHEOSTOMA in Bezug auf die Primärtumorlokalisation

Rezidiv / Tumor-lok.	Rezidiv	kein Rezidiv	fraglich	
supra-glottisch	11,1 %	88,9 %	0 %	n 18
glottisch	3/6	3/6		
sub-glottisch	1/3	1/3	1/3	
trans-glottisch	1/3	2/3		
Rest	2/3	1/3		

Tab.48 Vorkommen eines LYMPHKNOTEN - Rezidivs in Bezug auf die Primärtumorlokalisation

Die glottischen Tumoren besitzen eine relativ geringe Tendenz, in die Lymphknoten zu rezidivieren.

Rezidiv / Tumorlok.	Rezidiv	kein Rezidiv	fraglich	
supraglottisch	48,3 %	44,8 %	6,9 %	n 29
glottisch	23,1 %	76,9 %	0 %	n 26
subglottisch	2/5	3/5		
transglottisch	5/5			
Rest	1/3	1/3	1/3	

Tab.49 Vorkommen einer FERNMETASTASIERUNG im Rahmen eines Rezidivs in Bezug auf die Primärtumorlokalisation

Rezidiv / Tumor-lok.	Rezidiv	kein Rezidiv	fraglich	
supra-glottisch	22,2 %	63,0 %	14,8 %	} n 27
glottisch	24,0 %	68,0 %	8,0 %	} n 25
sub-glottisch		5/5		
trans-glottisch	2/4	2/4		
Rest	1/3	1/3	1/3	

Tab. 50 Vorkommen eines REZIDIVS in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

Die Rezidivhäufigkeit wurde festgestellt durch den Vergleich der nachgewiesenen einschließlich fraglichen Rezidive mit dem jeweiligen Gesamtkollektiv an Primärtumoren.
GLOTTISCHE TUMOREN BESITZEN DIE GERINGSTE REZIDIVNEIGUNG !

Rezidiv / Tumor-lok.	Rezidiv	
supra-glottisch	41,7 %	(35/84)
glottisch	28,2 %	(29/103)
sub-glottisch	5/9	
trans-glottisch	50,0 %	(8/16)
Lokalisation nicht eruierbar	4/8	

Tab.51 REZIDIVBEHANDLUNG

Bei 3 Patienten wurde eine kombinierte Rezidivbehandlung eingesetzt.

Rezidiv / Rezidiv-Th.	mindestens eine nachgew. Rezidiv-lokalisation	nur fragliches Rezidiv
chirurg.	30,0 %	
radiolog.	22,9 %	1/5
zystostat.	4,3 %	
keine Behandlung	25,7 %	2/5
unbekannt	17,1 %	2/5

1.5.3. TODESURSACHE UND TODESFÄLLE

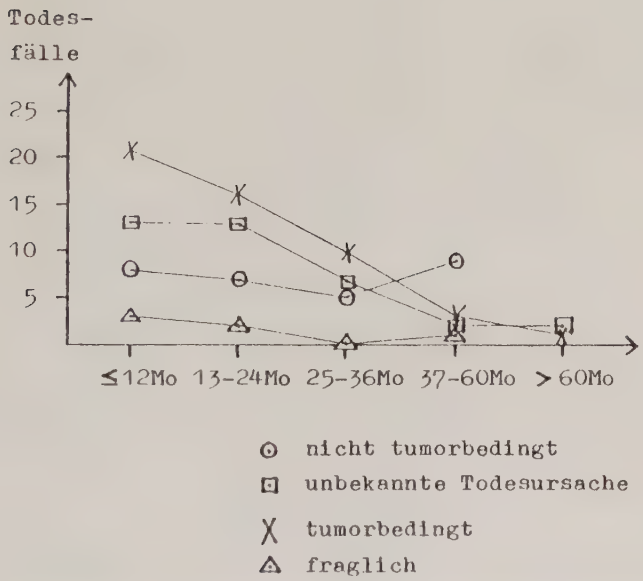


Abb.28 Zeitpunkt des Todes nach Diagnosestellung und Todesursache der verstorbenen Patienten

Die Absolutzahl der Todesfälle nimmt pro Jahr immer mehr ab. Die Todesursache ist innerhalb der ersten drei Jahre nach Diagnosestellung nur in knapp 20 % der Fälle nachweisbar nicht tumorbedingt. Nach dem 3. Jahr sind die Todesfälle zu mindestens 60 % nicht tumorbedingt.

2. PHARYNXMALIGNOME

Die Häufigkeit von Nasopharynxtumoren hängt von der Rasse und geographischen Gegebenheit ab. In Europa nehmen die Nasopharynxtumoren einen Anteil von 0,2 - 1,0 % aller malignen Neoplasmen ein, während in Süd-Ost-Asien die Erkrankungshäufigkeit bis zu 25 mal höher als in Europa ist (BERTELSEN 1975). Im Patientengut des Medizinischen Strahleninstitut Tübingen machen die Nasopharynxtumorpatienten einen Anteil von 0,5 % aus.

Auf die Hypopharynxmalignome entfallen 0,2 - 0,9 % aller bösartigen Neubildungen. Der Anteil der Hypopharynxtumorpatienten am Patientengut des Medizinischen Strahleninstitut Tübingen beträgt 0,4 %.

2.1. ANATOMIE, PATHOLOGIE UND SYMPTOMATIK

Abb.29 Schematische anatomische Darstellung des Pharynx von lateral (*)

(*) aus Becker,W.: Das Nasopharynx-Karzinom, in: Dtsch. Ärzteblatt 39, 1977, S.2320

Die regionären Halslymphknoten werden sehr häufig befallen. Eine regionäre Metastasierung kommt je nach Primärtumorlokalisation unterschiedlich häufig vor. Die Ansiedlungshäufigkeit beträgt:

Nasopharynx		40 - 90 %
Oropharynx	über	75 %
Hypopharynx	über	70 %

Eine Fernmetastasierung tritt bei Pharynxtumoren höchst selten auf (0 - 2 %).

Alle Pharynxtumoren verursachen selten Frühsymptome. Erst fortgeschrittene Tumoren machen typische Symptome.

NASOPHARYNXTUMOREN :

Ein relativ frühes, doch uncharakteristisches Symptom besteht in einer chronischen Rhinitis mit verlegter Nasenatmung durch einen exophytisch wachsenden Tumor. Zu den Spätsymptomen gehören Ohrsymptome durch Verlegung oder Infiltration der Tube und Hirnnervenbeteiligung (Trigeminusneuralgie, Augensymptome).

OROPHARYNXTUMOREN :

Die lokalen Symptome der Tumoren des dorsalen Oropharynx bestehen im Auftreten von Blut im Sputum und von sichtbaren Ulcera.

HYPOPHARYNXTUMOREN :

Durch die uncharakteristischen Symptome wie geringe Schluckbeschwerden, Kloßgefühl, Fremdkörpergefühl usw. werden die Hypopharynxtumoren erst sehr spät erkannt. Heiserkeit deutet schon

auf die Infiltration des Stimmbandes hin.

Allen Pharynxtumoren gemeinsam ist das Auftreten von Halslymphknotenschwellung als erstes Symptom (vor dem Auftreten von lokalen Symptomen) in einem großen Teil der Fälle (40 - 90 %).

2.2. T N M - S Y S T E M

Aus gleichen Gründen wie für die malignen Tumoren des Larynx (siehe Abschn. 1.2.) wurden auch für die Neoplasmen des Pharynxbereiches Klassifizierungen von der UICC ausgearbeitet.

Klassifizierung der Pharynxtumoren nach dem TNM - System

A: Nasopharynxtumoren

Regionen: Rachendach mit Hinterwand
Seitenwand einschl. Rosenmüllerscher Grube
Vorderwand (Rückfläche des weichen Gaumens)

T0 kein Primärtumor sichtbar
T1 Tumor beschränkt auf eine Region
T2 Tumor ausgedehnt auf zwei Regionen
T3 Tumor über den Nasopharynx hinausgehend ohne Knochenbefall
T4 Tumor über den Nasopharynx hinausgehend mit Knochenbefall (knorpeliger Anteil der Ohrtrompete eingeschlossen)

B: Oropharynxtumoren

Regionen: Seitenwand Tonsille einschl. Gaumenbögen und Glossotonsillarfurche
Vorderwand Zungengrund einschl. Valleculae und linguale Epiglottisfläche
Hinterwand Rachenhinterwand
Oberwand Vorderfläche des weichen Gaumens

T0 kein Primärtumor sichtbar

T1 Tumor beschränkt auf eine Region
T2 Tumor ausgedehnt auf zwei Regionen
T3 Tumor über den Oropharynx hinausgehend

C: Hypopharyxtumoren
Regionen: Sinus piriformis
Postkrikoidbezirk
Hypopharynxhinterwand
T1 Tumor beschränkt auf eine Region ohne Fixation der Umgebung
T2 Tumor ausgedehnt auf zwei Regionen ohne Fixation der Umgebung
T3 Tumor über den Hypopharynx hinausgehend

Von den Oropharynxtumoren wurden in dieser Arbeit nur die an der Ober- oder Hinterwand lokalisierten Tumoren verwertet.

Klassifizierung der Halslymphknotenmetastasen nach dem TNM - System

N0 Keine regionären Lymphknoten tastbar
N1 Bewegliche homolaterale Lymphknotenmetastasen
N2 Bewegliche kontralaterale oder bilaterale Lymphknotenmetastasen
N3 Fixierte Lymphknotenmetastasen

Ergebnisse der histologischen Untersuchung der Halslymphknoten werden durch folgende Abkürzungen dokumentiert:

\+ Histologisch verifizierter Lymphknotenbefall
\- Histologisch negativer Lymphknotenbefund

Klassifizierung der Fernmetastasen nach dem TNM - System

M0 Keine Fernmetastasen
M1 Fernmetastasen vorhanden

2.3. PATIENTENGUT MIT PHARYNX-TUMOREN

2.3.1. AUSWERTUNG DER PATIENTENDATEN

Wie im Abschnitt 1.3.1. ausgeführt, wurden am Medizinischen Strahleninstitut der Universität Tübingen im Zeitraum vom 1.1.1969 bis zum 31.12.1974 95 Patienten mit Pharynxtumoren bestrahlt.

2.3.2. MORBIDITÄTSALTER UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

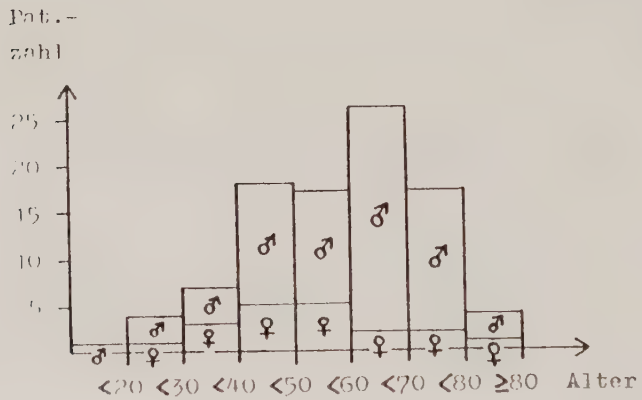


Abb.30 Alters- und geschlechtsabhängige Morbidität

Bei den Frauen liegt der Altersgipfel im Bereich von 40 bis 60 Jahre, bei den Männern zwischen 60 und 70 Jahre.

Tab.52 Geschlechtsverteilung

Für Männer ergibt sich eine 4 x häufigere Morbidität.

♂	♀
80,0 %	20,0 %
(76/95)	(19/95)

2.3.3. ALKOHOLISMUS UND ERKRANKUNGSHÄUFIGKEIT

Tab.53 Alkoholismus vor bzw. nach Diagnosestellung

vorher: Alkoholabusus nachher: Alkoholabusus	vorher: Alkoholabusus nachher: kein Alkohol.	vorher: Alkoholabusus nachher: unbekannt
7,0 % (3/43)	11,6 % (5/43)	4,7 % (2/43)

Vor der Diagnose: Alkoholabusus
23,3 % (10/43)

vorher: kein Alkohol. nachher: Alkoholabusus	vorher: kein Alkohol. nachher: kein Alkohol.	vorher: kein Alkohol. nachher: unbekannt
2,3 % (1/43)	69,8 % (30/43)	4,6 % (2/43)

Vor der Diagnose: kein Alkoholabusus
76,7 % (33/43)

2.3.4. ANATOMISCHE LOKALISATION UND HISTOLOGIE

Tab.54 Lokalisation der Pharynxtumoren

Naso-pharynx	Oroph. (ohne Tons.)	Hypo-pharynx	Rest-gruppe
51,6% (49/95)	7,4% (7/95)	35,8% (34/95)	5,2% (5/95)

Restgruppe: 4 x transpharyngeale Tumoren (Zwei- oder Dreitagetumoren)
1 x ungenaue lokalisatorische Angaben

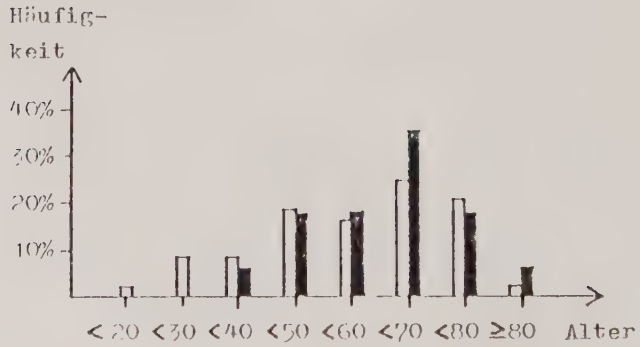


Abb.31 Altersabhängige Tumorlokalisation

□ ≙ Nasopharynxtumoren
▮ ≙ Hypopharynxtumoren

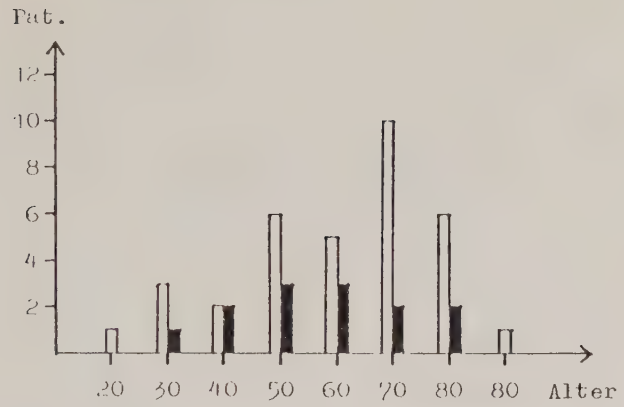
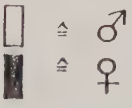


Abb.32 Alters- und Geschlechtsabhängigkeit bei Nasophyrynxtumoren



Das Morbiditätsalter ist bei Frauen mit Nasopharynxtumoren zu den niedrigeren Dezennien verschoben.

Eine ähnliche Tendenz wie bei den Nasopharynxtumoren läßt sich auch bei den Hypopharynxtumoren feststellen. Die 3 Patientinnen mit Hypopharynxtumoren waren zwischen 40 - 59 Jahren alt, während sich der Häufigkeitsgipfel mit 35,4 % im Bereich von 60 - 79 Jahren befindet.

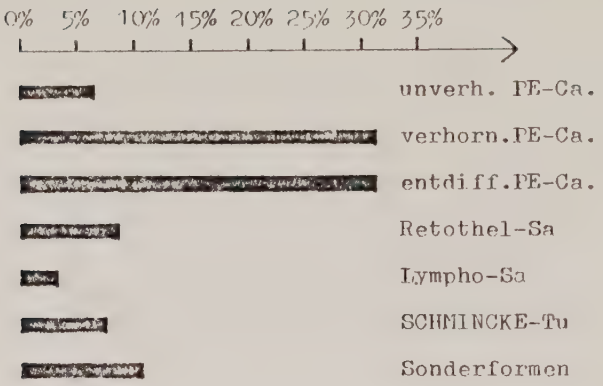


Abb.33 Histologischer Tumoraufbau der Pharynxtumoren

Sonderformen: 3 x Transitional-cell-Ca
1 x polymorphzelliger Tumor
1 x Carcinosarkom
1 x pleomorphes Adenom
1 x lymphoretikuläres Sarkom
1 x lokale WEGENERsche Granulomatose
2 x Mischformen
2 x unklare Formen

Die Häufigkeit der Plattenepithelcarcinome im Pharynxbereich beträgt

68,9 %.

Tab.55 Histologischer Tumoraufbau in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation

Die Plattenepithelcarcinome sind bei den Hypopharynxtumoren mit 94,0 % wesentlich häufiger als bei den Nasopharynxneoplasmen (54,1 %). Wegen des ausgedehnten lymphatischen Gewebes im Nasopharynx nehmen die aus ihm entstandenen Tumoren (wie Retothel- oder Lymphosarkom, der lymphoepitheliale SCHMINCKE-Tumor usw.) einen großen Raum ein (35,4 % aller Nasopharynxtumoren).

Lo / Histo	Naso-pharynx	Oro-pharynx	Hypo-pharynx
unverh. PE-Ca	4,2%		12,1%
verhorn. PE-Ca.	6,2%	5/7	63,7%
entdiff. PE-Ca	43,7%	1/7	18,2%
Retothel-Sa	12,5%		3,0%
Lympho-Sa	4,2%		
Schmincke-Tu	12,5%		
Sonder-formen	16,7%	1/7	3,0%
	n 48		n 33

Bei den gesamten Plattenepithelcarcinomen liegt das Geschlechtsverhältnis mit 5,4 : 1 auf der Seite des männlichen Geschlechts. Die lymphoepithelialen SCHMINKE-Tumoren sind die einzigen Tumoren, welche bei Frauen häufiger auftreten. Retothel- und Lymphosarkom liegen zwischen beiden Gruppen.

2.3.5. TUMORSTADIEN IM PATIENTENGUT

Für die Stadienzuordnung unklarer Fälle gilt das bei den Larynxtumoren Ausgeführte; siehe 1.3.5.

Tab.56 T-Stadium mit Berücksichtigung der Tumorlokalisation

Die höheren Stadien (T3 oder T4) nehmen mit 72,5 % (66/91) fast 3/4 aller Pharynxtumoren ein. Die Malignome des Oropharynx (ohne Tonsille) machen mit 5/7 eine Ausnahme.

T / Lo	T 0	T 1	T 2	T 3	T 4	
Nasoph.	2,2%	8,7%	21,7%	30,4%	37,0%	n 46
Oroph.		2/7	3/7	2/7		
Hypoph.			14,7%	85,3%		n 34

+ 4 Pat. mit T3 oder 4 bei transpharyngealen Tumoren

Die Hypopharynxtumoren können in den seltensten Fällen in den Frühstadien diagnostiziert werden. Eine Früherkennung wird durch die ausgesprochene Symptomarmut verhinert. Charakteristische Symptome wie Heiserkeit oder Lymphknotenmetastasen treten erst in den Spätstadien auf.

Tab.57 Häufigkeit des LYMPHKNOTENBEFALLS

Histologische Verifizierung bzw. Falsifizierung gibt den Ausschlag für die jeweilige Einordnung in den positiven oder negativen Lymphknotenbefund.

N0(-), N1-	39,4 %	(37/94)
N0+, N1(+)	28,7 %	(27/94)
N2(+)	19,1 %	(18/94)
N3	8,5 %	(8/94)
NX	3,2 %	(3/94)
generalisiert	1,1 %	(1/94)

60,6 % der Patienten haben eine positive Lymphknotenbeteiligung !

Tab.58 N-Stadium (palpatorisch bzw. histologisch bestimmt) in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation.
Lokale Unterschiede lassen sich nicht ableiten.

Lo / N	Naso-pharynx	Oro-pharynx	Hypo-pharynx	trans-pharyng.
NO(-),N1-	36,2%	2/7	38,2%	4/4
NO+,N1(+)	23,4%	2/7	41,2%	
N2(+)	27,7%	3/7	5,9%	
N3(+)	10,6%		8,8%	
NX	2,1%		5,9%	
	n 47		n 34	

Tab.59 Vergleich des palpatorisch erhobenen Lymphknotenbefundes mit dem histologischen Ergebnis der Lymphknotenuntersuchung.

NO-	NO+	N1-	N1+	N2-	N2+
3	0	0	11	0	3

Eine Diskrepanz zwischen palpatorischem und histologischen Befund kommt nicht vor.

Tab.60 T-N-Stadium bei Nasopharynxtumoren

T \ N	NO	N1	N2	N3	NX	
T1		2/4	1/4	1/4		
T2	50,0%	30,0%	10,0%	10,0%		n=10
T3	7,1%	28,7%	50,0%	7,1%	7,1%	n=14
T4	58,9%	17,6%	17,6%	5,9%		n=17

Eine Abhängigkeit des N- vom T-Stadium ist nicht zu erkennen.

Tab.61 T-N-Stadium bei Oropharynxtumoren

T \ N	NO	N1	N2
T1	1/2	1/2	
T2		1/3	2/3
T3	1/2		1/2

Tab.62 T-N-Stadium bei Hypopharynxtumoren

T \ N	NO	N1	N2	N3	NX
T1					
T2	1/5	2/5	1/5		1/5
T3	42,8%	39,3%	3,6%	10,7%	3,6%

n 28

Nur bei 42,8 % der Hypopharynxtumoren im Stadium T3 liegt ein negativer Lymphknotenbefund vor !

Fernmetastasen (M-Stadium):

Eine Fernmetastasierung wurde nur bei einem Patienten beobachtet. Das entspricht einer Häufigkeit von 1,1 % (1/95). Außerdem trat bei einem Patienten eine fragliche Lungenmetastase auf.

2.4. THERAPIE DER PHARYNX-TUMOREN

2.4.1. RADIOTHERAPIE

2.4.1.1. BESTRAHLUNGSTECHNIK UND THERAPEUTISCHE DOSIS

Für die Bestrahlung von Pharynxtumoren gelten die gleichen Grundlagen wie für die Larynxtumorbestrahlung (siehe Abschnitt 1.4.1.1.).

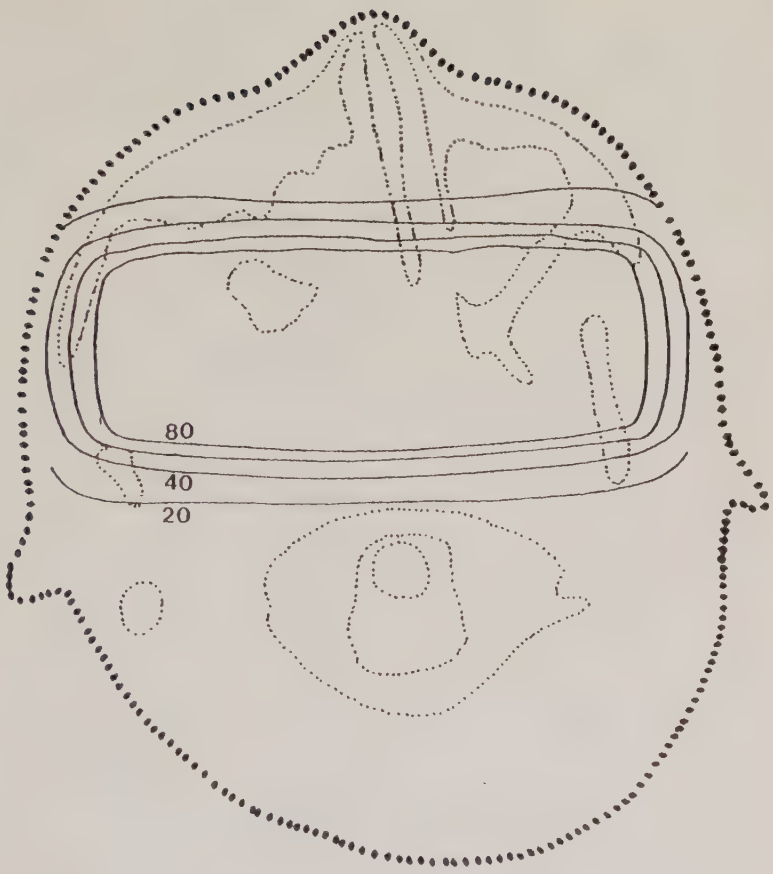


Abb.34 Typische Dosisverteilung bei der Nasopharynxtumorbestrahlung durch das Betatron (Photonenstrahlen; 17 MeV) über opponierende Felder
(Feldbreite 4 cm, FHA 50 cm)

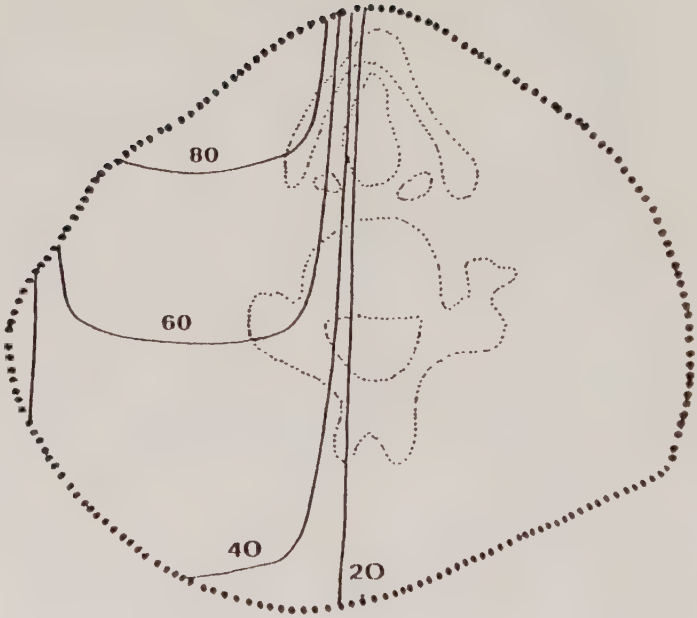


Abb.35 Typische Dosisverteilung bei Bestrahlung der Halsgefäßscheide durch das Gammatron (Co 60 - γ - Strahlung; 1,25 MeV) mit Auswinklung des Zentralstrahles um 5° zur Schonung des Rückenmarkes (Mediallinie und 10 %-Isodose zur Deckung gebracht). (Feldbreite 5 cm, QHA 60 cm)

2.4.1.2.RADIOTHERAPIE DES PRIMÄRTUMORS

Tab.63 Behandlungseinsatz der Strahlentherapie bei Pharynxmalignomen

In der Gruppe der primären Bestrahlungen befinden sich 2 Patienten, bei denen eine kombinierte radiologische und zytostatische Therapie angewandt wurde.

primär = ohne chirurg. Th.	sekundär = mit chirurg. Th.
92,6 % (87/94)	7,4 % (7/94)

Tab.64 Eingesetzte Strahlenquellen

Co 60 (1,25 MeV-γ-Strahlen)	Betatron (17 MeV-Röntgenstr.)	LINAC (8 MeV-Röntgenstr.)
42,5 % (40/94)	54,3 % (51/94)	3,2 % (3/94)

Tab.65 Strahlenart und Feldeinstellung bei den verschieden lokalisierten Pharynxtumoren. In 6 Fällen wurde ein Bestrahlungstechnikwechsel vorgenommen. Bei Bestrahlungen mit dem Betatron über opponierende Felder wurde in einigen Fällen ein zusätzliches ventrales Stehfeld angelegt.

Lo / Bestr.-technik	Naso-pharynx	Oro-pharynx	Hypo-pharynx
60 Co oppon.Felder	22,9%	2/7	44,1%
Betatron oppon.Felder	64,5%	3/7	20,6%
1 Feld	6,3%	1/7	5,9%
60 Co 65°-Schrägf.			26,5%
Rest	6,3%	1/7	2,9%
	n 48		n 34

Die THERAPIE DER WAHL für die Nasopharynxtumoren besteht in der Bestrahlung durch die Röntgenstrahlen des Betatrons über opponierende Felder. Die STANDARDKOMBINATION für die Hypopharynxtumoren ist die Bestrahlung mit dem Gammatron entweder über opponierende Felder oder 65° - Schrägfelder.

Tab.66 Feldanzahl

2 Felder	1 Feld	>2 Felder	Pendel
87,2% (82/94)	6,4% (6/94)	5,3% (5/94)	1,1% (1/94)

Tab.67 Feldgröße
(aus Bestrahlungen mit dem Gammatron eruiert)

über Primärtumorfeld nur Tumorbestrahlung (Def.: beide Werte der Feldgröße sind unter 10 cm)	Primärtumor und regionäre Lymphknoten über gleiche Felder bestrahlt (Def.: ein Wert der Feldgröße ist größer als 10 cm)
53,8 % (28/52)	46,2 % (24/52)

Von 28 Patienten, bei denen über das Primärtumorfeld nur der Tumor bestrahlt wurde, erhielten 19 eine gesonderte Lymphknotenbestrahlung. Somit wurden nur 17,3 % (9/52) der Patienten ohne Lymphknotenbestrahlung therapiert. Aus topographischen Gründen wurde bei Nasopharynxtumoren der Primärtumor und die regionären Lymphknoten faßt ausschließlich über gesonderte Felder bestrahlt.

Tab.68 Feldbeeinflußung

Keilfilter wurden nur bei Bestrahlungen der Hypopharynxtumoren durch das Gammatron eingesetzt.

Feldbeeinflussung	keine Feldbeeinflussung
34,9 % (15 / 43)	65,1 % (28 / 43)

Die Herdtiefe wird auch bei den Pharynxtumoren durch die anatomischen Verhältnisse des Halses bestimmt. Da der Tumorherd bei den Nasopharynxtumoren tiefer liegt, wurde die Maximaldosis in tieferen Schichten als bei Hypopharynxtumorbestrahlungen appliziert.

Tab.69 Eingestrahlte Gesamtionendosis bei Pharynxtumoren.

In der Gruppe mit über 6500 RHD befinden sich 3 Patienten, bei denen aufgrund des Weiterwachsens des Tumors die angestrebte Dosis von 6000 RHD nach einem längeren Zeitintervall überschritten wurde.

<4500 RHD min.: 200 RHD	4500-5400 RHD	5500-6500 RHD	>6500 RHD max.: 8500 RHD
14,9% (14/94)	15,9% (15/94)	51,1% (48/94)	18,1% (17/94)

Im Bereich der angestrebten Dosis von rund 6000 RHD befinden sich nur 51,1 % der Pharynxtumorpatienten !

Die Gründe für das Nichterreichen der Dosis von mindestens 4500 RHD liegen zu 64,3 % im Nichtansprechen des Tumors auf die Radiotherapie und/oder im schlechten Allgemeinzustand des Patienten.

Tab.70 Eingestrahlte tägliche Einzeldosis

200 RHD	>200 RHD	Wechsel der Einzeldosis
93,6% (88/94)	5,3% (5/94)	1,1% (1/94)

Tab.71 Nominal Standard Dose (NSD)

(Patienten mit nachträglicher Änderung der Höchstdosis wegen Mißerfolg nicht berücksichtigt).

<1700 ret	1700-1800 ret	>1800 ret
38,5% (35/91)	43,9% (40/91)	17,6% (16/91)

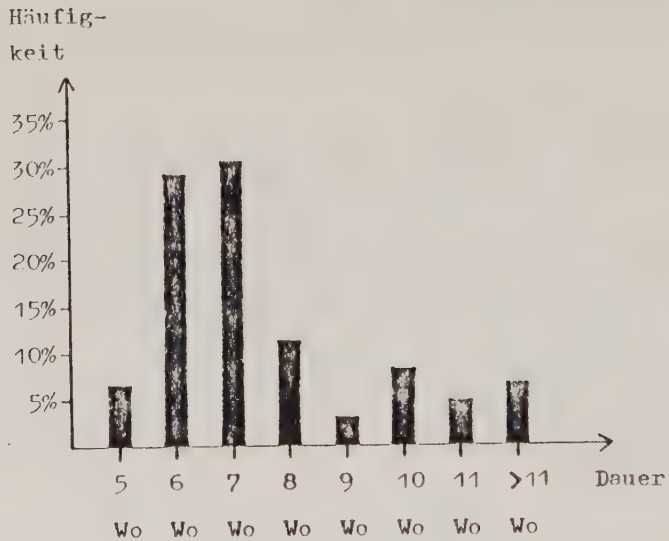


Abb. 36 Bestrahlungsdauer (Protrahierung) bei Einstrahlung von mehr als 5400 RHD
(Patienten mit nachträglicher Änderung der Höchstdosis nicht berücksichtigt)

Die UNTERBRECHUNG DES NORMALEN BESTRAHLUNGS-RHYTHMUS durch ein Gesamtdosis-Splitting wurde bei 20 von den 79 Patienten eingesetzt, die mit mindestens 5000 RHD bestrahlt wurden. 25,3 % erhielten somit die Gesamtdosis mit einer Unterbrechung der Bestrahlung von mindestens 2 Wochen. Das Gesamtdosis-Splitting wurde im Durchschnitt bei Erreichen einer Herddosis von 4600 rad eingeführt (n = 6).

Tab.72 Ursache für das Gesamtdosis-Splitting

starke Strahlen-nebenwirkungen	Weiter-wachsen des Tumors	sonstiges	unbekannt
45 % (9/20)	15 % (3/20)	35 % (7/20)	5 % (1/20)

Die UNTERBRECHUNG DES NORMALEN BESTRAHLUNGS-RHYTHMUS durch ein Einzelfraktion-Splitting (= 12h-Splitting) wurde in 2,1 % (2/94) der Fälle eingeführt. Die Ursachen waren in beiden Fällen starke Nebenwirkungen der Strahlentherapie. Das 12h-Splitting wurde im Durchschnitt ab 3900 RHD eingesetzt (n = 2).

Bei einem Patienten wurden beide Änderungs-möglichkeiten des Bestrahlungsrhythmus (Gesamt-dosis- und Einzelfraktion-Splitting) eingesetzt.

2.4.1.3. RADIOTHERAPIE DER LYMPHWEGE UND LYMPHKNOTEN - METASTASEN

41,5 % der Patienten (39/94) erhielten eine gesonderte Lymphknotenbestrahlung !

Tab.73 Seitenbeteiligung und Gesamtdosis der Lymphknotenbestrahlung

beidseitig ≤4500 RHD	beidseitig >4500 RHD	einseitig ≤4500 RHD	einseitig >4500 RHD
28,2 % (11/39)	53,9 % (21/39)	5,1 % (2/39)	12,8 % (5/39)

71,9 % der palpatorisch positiven Lymphknoten wurden mit mehr als 4500 RHD bestrahlt. Die palpatorisch negativen Lymphknoten erhielten in 50 % (3/6) eine Gesamtdosis von über 4500 RHD.

2.4.1.4.NEBENWIRKUNGEN DER STRAHLENTHERAPIE

Frühnebenwirkungen

Eine exsudative Hautreaktion trat in 9,8 % der Fälle auf.
Diese Frühnebenwirkung kam nur dann vor, wenn der Primärtumor und die Halsgefäßscheide durch eigene Felder bestrahlt wurden. In diesen Fällen war die bestrahlte Gesamthautoberfläche am größten.

Tab.74 Auftreten der exsudativen Hautreaktion in Abhängigkeit von der Dosis der Lymphknotenbestrahlung.

Oberflächendosis / NeWi	≥ 5000 ROD	<5000 ROD
keine exsud. Schleimhautreaktion	81,8 %	3/5
exsudative Schleimhautreaktion	18,2 %	2/5

n 33

Eine exsudative Schleimhautreaktion trat in 18 von 93 Fällen auf. Das entspricht 19,4 %.
Jeder fünfte bestrahlte Pharynxtumorpatient erkrankte an einer exsudativen Schleimhautreaktion während der Strahlentherapie.

Tab.75 Auftreten einer exsudativen Schleimhautreaktion in Abhängigkeit von der NSD.

NeWi / NSD	exsudative Schleimhautreaktion	keine exsudative Schleimhautreaktion	
<1700 ret	28,6 %	71,4 %	n35
1700-1800 ret	12,8 %	87,2 %	n39
>1800 ret	18,8 %	81,2 %	n16

Therapierelevante Schluckbeschwerden traten nicht auf.

Tab.76 Applizierte Medikamente zur Prophylaxe und Therapie von Frühnebenwirkungen.
Die Schmerzmittel gegen Tumorschmerzen sind inbegriffen.

Med.	Schleimhautschützende Mittel (Bepanthen^{R} o.ä.)	Schmerzmittel	Lokalanaesthetika (Tepilta^{R} o.ä.)
appliziert	66,7 %	46,7 %	50,0 %
nicht appliziert	33,3 %	53,3 %	50,0 %
	n 49	n 49	n 50

Spätnebenwirkungen :

In 69,4 % der Fälle trat nach Abschluß der Strahlentherapie mindestens eine der folgenden Nebenwirkungen auf: Trockenheit an den Schleimhäuten, zähe Schleimbildung der Schleimhaut und/oder Schluckbeschwerden.

Somit leidet mindestens jeder zweite Pharynxtumorpatient an den Folgen der Strahlentherapie.

Tab.77 Vorkommen der einzelnen Spätnebenwirkungen

NeWi	Trockenheit	zäher Schleim	Schluckbeschwerden
vorhanden	58,7 %	27,9 %	38,1 %
nicht vorhanden	41,3 %	72,1 %	61,9 %
	n 63	n 61	n 63

Tab.78 Kombiniertes Auftreten der einzelnen Spätnebenwirkungen

nur eine	zwei	alle drei
46,5 % (20/43)	23,3 % (10/43)	30,2 % (13/43)

Tab.79 Auftreten der Trockenheit in Bezug auf die NSD

NSD / NeWi	<1700 ret	1700 - 1800 ret	>1800 ret
Trockenheit	61,9 %	58,6 %	53,8 %
keine Trockenh.	38,1 %	41,4 %	46,2 %
	n 21	n 29	n 13

Tab.80 Auftreten der zähen Schleimbildung in Bezug auf die NSD

NSD / NeWi	<1700 ret	1700- 1800 ret	>1800 ret
zähe Schleim-bildung	35,0 %	20,7 %	33,3 %
keine zähe Schleimbildung	65,0 %	79,3 %	66,7 %
	n 20	n 29	n 12

Tab.81 Auftreten von Schluckbeschwerden in Bezug auf die NSD

NSD / NeWi	<1700 ret	1700-1800 ret	>1800 ret
Schluckbeschwerden	42,9 %	34,5 %	38,5 %
keine Schluckbeschwerden	57,1 %	65,5 %	61,5 %
	n 21	n 29	n 13

Eine Sprachbeeinflußung als Spätnebenwirkung bei nur bestrahlten Pharynxtumorpatienten trat in 33,3 % der Fälle (6/18) auf.
Aufgrund der engen Nachbarschaftsverhältnisse zum Larynx kam die Sprachbeeinflußung bei Hypopharynxtumoren relativ häufiger vor als bei Nasopharynxtumoren.

Frage des Zusammenhangs zwischen Früh- und Spätnebenwirkungen

Als Frühnebenwirkung wurde wiederum nur die exsudative Schleimhautreaktion berücksichtigt. Von den Spätnebenwirkungen wurden die Schleimhauttrockenheit und/oder die zähe Schleimbildung verwertet.

Tab.82 Beziehung zwischen Früh- und Spätnebenwirkungen an den Schleimhäuten

Früh pos / Spät pos	Früh pos / Spät neg	Früh neg / Spät pos	Früh neg / Spät neg
14,5 % (9/62)	8,1 % (5/62)	50,0 % (31/62)	27,4 % (17/62)

Tab.83 Korrelation zwischen Früh- und Spätnebenwirkungen an den Schleimhäuten

Frühnewi positiv		Frühnewi negativ	
Spätnewi positiv	Spätnewi negativ	Spätnewi positiv	Spätnewi negativ
64,3 % (9/14)	35,7 % (5/14)	64,6 % (31/48)	35,4 % (17/48)
100 %		100 %	

Es besteht bei der Pharynxtumorbestrahlung kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Früh- und Spätnebenwirkungen.

2.4.2. CHIRURGISCHE THERAPIE

2.4.2.1. CHIRURGISCHE THERAPIE DES PRIMÄRTUMORS

Der Primärtumor konnte nur in 7 von 94 Fällen (7,4 %) operativ angegangen werden.

Tab.84 Operative Verfahren bei Pharynxtumoren

radikale Tumorentfernung	lokale Tumorentfernung	palliative Tumorentfernung
1 / 7	4 / 7	2 / 7

Nur bei 1 von 94 Patienten konnte vor der Bestrahlung der Tumor radikal entfernt werden. Das entspricht

1,1 %.

2.4.2.2.CHIRURGISCHE THERAPIE DER REGIONÄREN LYMPHKNOTEN-METASTASEN

In 17,0 % der Fälle (16/94) wurden die Lymphknoten chirurgisch angegangen.

Tab.85 Operative Verfahren bei der Behandlung der Halslymphknoten

Lymphknoten-Exstirpation	einseitige neck-dissection	beidseitige neck-dissection
56,2 % (9/16)	43,8 % (7/16)	0 %

2.4.3. CHEMOTHERAPIE

Zwei Patienten erhielten zusätzlich zur Strahlentherapie eine zytostatische Therapie :
1 Patient mit einem (lymphoepithelialen) SCHMINCKE - Tumor und
1 Patient mit einem generalisierten Lymphosarkom.

2.5. ERGEBNISSE DER PHARYNX-TUMORBESTRAHLUNG

2.5.1. ÜBERLEBENSDATEN

Die statistischen Voraussetzungen sind ausführlich im Abschnitt 1.5.1. behandelt.

2.5.1.1. ÜBERLEBENSDATEN ALLER PHARYNXTUMORPATIENTEN

Tab.86 Überlebensraten aller Pharynxtumorpatienten
unter Berücksichtigung verschiedener statistischer Methoden.

Statist. Methode / Überlebensraten	Methode A	Methode B (FIX und NEYMAN)	Methode C (CLEMMESEN)
1 Jahres Überlebensr.	58,4 %	59,6 %	55,3 %
2 Jahres Überlebensr.	37,5 %	38,7 %	35,1 %
3 Jahres Überlebensr.	26,2 %	30,0 %	23,4 %
5 Jahres Überlebensr.	17,5 %	23,9 %	14,9 %

2.5.1.2. ALTERSSPEZIFISCHE ÜBERLEBENSRATEN

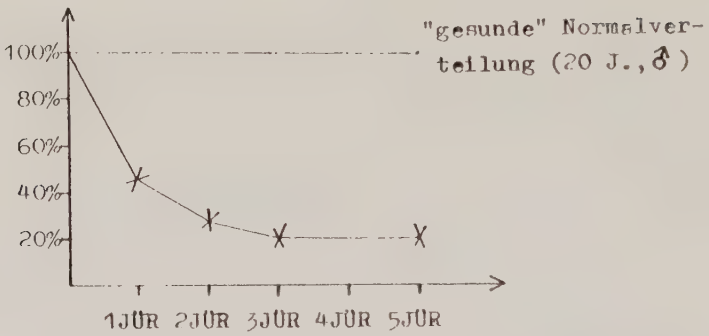


Abb. 37 Überlebensraten in der Altersgruppe bis einschließlich 39 Jahre

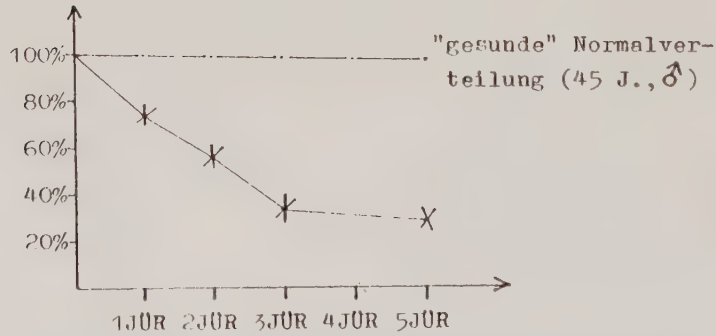


Abb. 38 Überlebensraten in der Altersgruppe von 40 bis einschließlich 49 Jahre

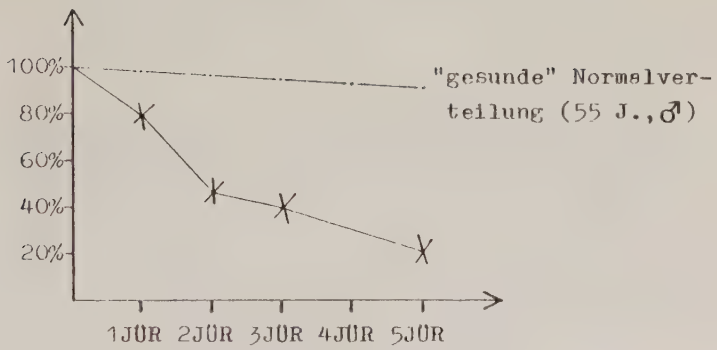


Abb.39 Überlebensraten in der Altersgruppe von 50 bis einschließlich 59 Jahre

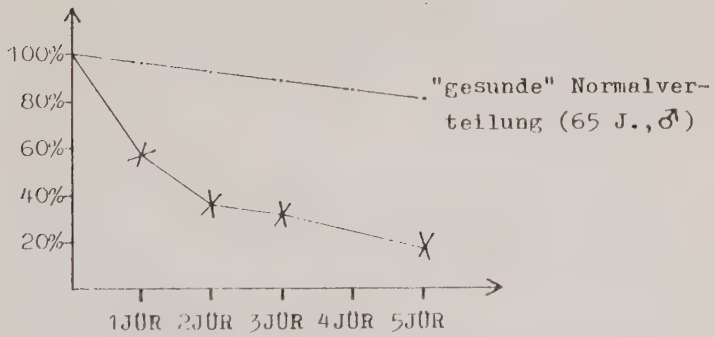


Abb.40 Überlebensraten in der Altersgruppe von 60 bis einschließlich 69 Jahre

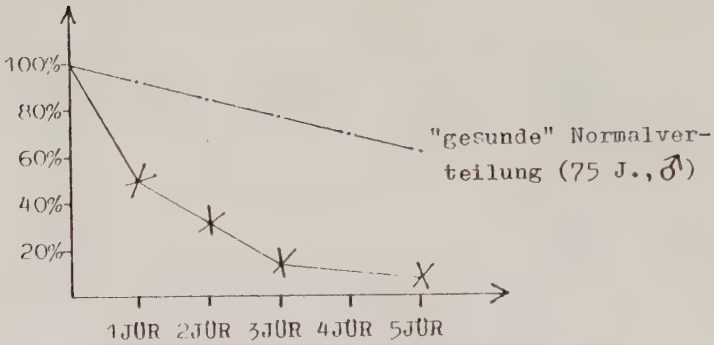


Abb.41 Überlebensraten in der Altersgruppe von 70 bis einschließlich 79 Jahre

In der Altersgruppe ab einschließlich 80 Jahre lebte keiner von den 4 Patienten länger als ein Jahr nach Diagnosestellung.

Tab.87 KORRIGIERTE 5-Jahres-Überlebensraten

Durch die Korrektur der erhaltenen Überlebensraten mit der natürlichen Absterberate werden die rein tumorbedingten Verschlechterungen der Überlebensraten erhalten.

<40 Jahre	40-49 Jahre	50-59 Jahre	60-69 Jahre	70-79 Jahre	>80 Jahre
20,9%	31,5%	28,7%	36,9%	47,5%	69.3%

Die Verschlechterung der Überlebenszeit durch das Tumorleiden wird mit zunehmendem Alter immer geringer.

2.5.1.3. ABHÄNGIGKEIT DER ÜBERLEBENSRATEN VON VERSCHIEDENEN PARAMETERN

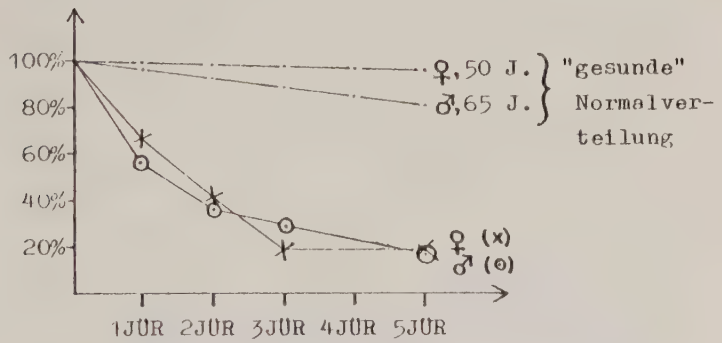


Abb.42 GESCHLECHTSABHÄNGIGE Überlebenszeit

Unter Berücksichtigung der normalen Absterbekurve ergibt sich, daß weibliche Patienten sogar eine geringfügig schlechtere Prognose besitzen als das männliche Kollektiv.

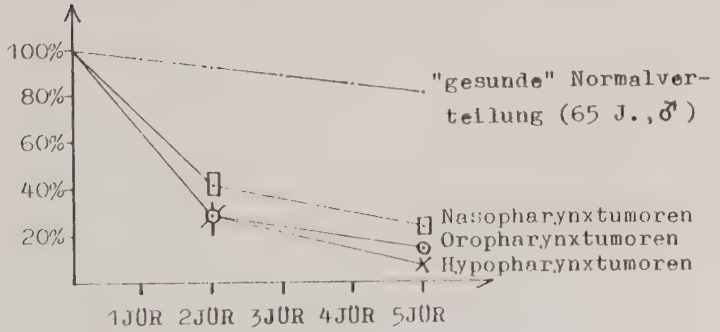


Abb.43 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der LOKALISATION der Primärtumors

Bei den Hypopharynxtumoren ist die Prognose am schlechtesten.

Tab.88 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der HISTOLOGIE des Primärtumors

2 von 3 Patienten mit einem Lymphosarkom verstarben innerhalb des ersten Jahres. Der Dritte konnte nur ein Jahr lang verfolgt werden.

Überlebensraten / Histologie	1 JÜR	2 JÜR	5 JÜR
nicht verhornendes PE - Ca	50,0 %	50,0 %	20,0 %
verhornendes PE - Ca	58,6 %	34,5 %	4,2 %
entdifferenziertes PE - Ca	52,0 %	29,2 %	12,5 %
Retothel - Sa	50,0 %	37,5 %	25,0 %
Schmincke - Tu	100,0 %	66,7 %	66,7 %
Sonder- und Mischformen	60,0 %	30,0 %	11,1 %

Eine sehr gute Prognose haben Patienten mit einem SCHMINCKE - Tumor.

Die sehr niedrige Überlebensrate der Patienten mit einem verhornenden Plattenepithelcarcinom läßt sich bei Berücksichtigung der Verschollenen relativieren; (5/24 lebten mehr als 24 Monate).

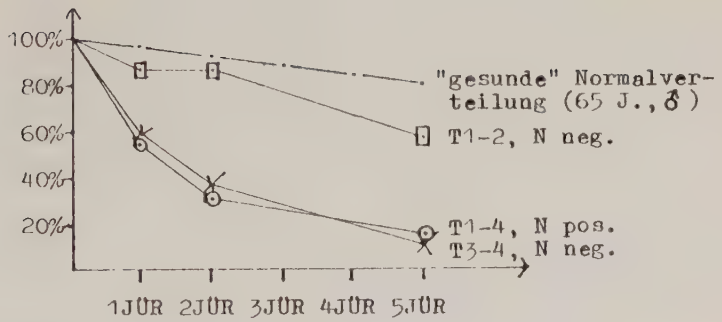


Abb.44 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der T N M - GRUPPIERUNG ohne Berücksichtigung der Primärtumorlokalisation

Nur die niedrigen T-Stadien mit einem negativen Lymphknotenbefund haben eine gute Prognose, während höhere T-Stadien mit einem positiven palpatorischen Lymphknotenbefund eine gleichwertig schlechte Prognose besitzen.

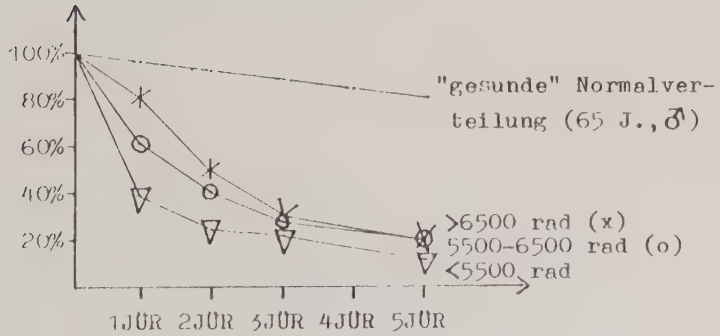


Abb.45 Überlebenszeit in Abhängigkeit von der eingestrahlten GESAMTDOSIS

In der Gruppe mit der Dosis von mehr als 6500 rad befinden sich vor allem strahlenresistente Tumoren.
Eine Erhöhung der Gesamtdosis erreicht bei strahlenresistenten Tumoren einen günstigen Einfluß auf die Überlebenszeit.

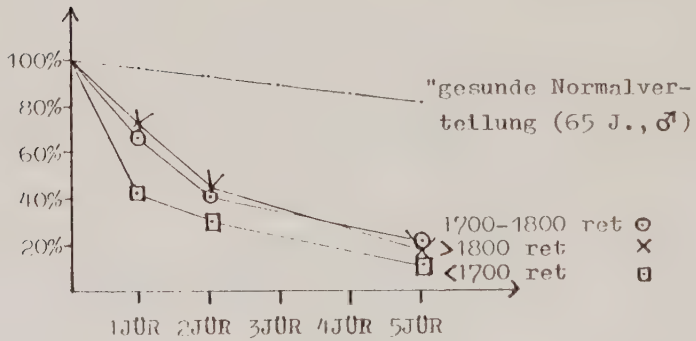


Abb.46 Überlebenszeit mit Bezug auf die NOMINAL-STANDARD-DOSE

In der angestrebten Gruppe von 1700 - 1800 ret wurde die höchste Erfolgsquote erreicht.

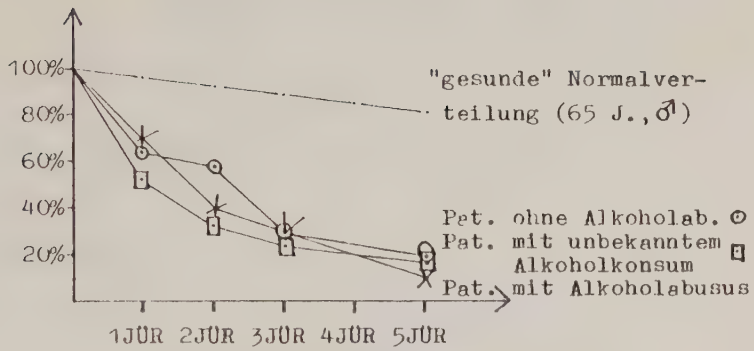


Abb.47 Überlebenszeit in Bezug zum ALKOHOLABUSUS
Patienten mit Alkoholabusus besitzen eine schlechtere Prognose als jene ohne Alkoholabusus.

2.5.2. REZIDIVE BEI PHARYNXTUMORPATIENTEN

Tab.89 Gruppeneinteilung im Hinblick auf Rezidive

In der 1. Gruppe befindet sich ein Patient mit einem erst 66 Monate nach Pharynxtumordiagnose aufgetretenen Lungentumor. Ein Bronchus-Ca. konnte wahrscheinlich gemacht werden.

1. keine Rezidive	23,4 %	(22/94)
2. nicht bekannt gewordene Rezidive	9,6 %	(9/94)
3. Rezidive	60,6 %	(57/94)
4. fragliche Rezidive	2,1 %	(2/94)
5. †während der Behandlung	4,3 %	(4/94)

zur (1.) Gruppe :

Bei 12 von diesen 22 Patienten war der Beobachtungszeitraum größer als 36 Monate. Es haben also 54,5 % dieser Patienten zumindest 3 Jahre nach Diagnosestellung gelebt.

zur (2.) Gruppe :

Bei 6 von 9 Patienten erstreckt sich der Beo-

bachtungszeitraum nur bis einschließlich 4 Monate nach Diagnosestellung. Von den 5 Verstorbenen der der 2. Gruppe starben 4 innerhalb der ersten beiden Jahre. Dies läßt den Rückschluß zu, daß um die Hälfte der Patienten dieser Gruppe ein Tumorrezidiv bekam.

zur (3.) Gruppe :

Der durchschnittliche Auftrittszeitpunkt eines Rezidivs liegt bei 15,6 Monate (n = 33).

Überlebensdaten der Patienten mit einem Rezidiv

5 Patienten mit einem Rezidiv erreichten die 5-Jahres-Überlebensrate. Bezogen auf die 63 Patienten, die am Tumor starben oder zumindest ein Rezidiv aufwiesen, ergibt sich,

daß nur 7,9 % der Rezidivpatienten mindestens 5 Jahre die Diagnosestellung des Primärtumors überlebten.

Gemeinsam ist diesen Patienten das späte Auftreten des Rezidivs (zwischen 30 und 48 Monaten nach Primärtumordiagnosestellung) und die einfache Rezidivlokalisation (entweder lokales oder Lymphknotenrezidiv).
Unter den 5 Patienten hatte nur einer einen Hypopharynxtumor - alle anderen waren an Nasopharynxtumoren erkrankt. 2 Patienten mit einem Nasopharynxtumor hatten einen SCHMINCKE - Tumor.

Rezidivlokalisationen

Tab.90 Rezidivlokalisationen ohne Berücksichtigung der Primärtumorlokalisation

Ein Patient kann mehrere Rezidive an verschiedenen Lokalisationen haben. In dieser Tabelle werden alle eruierten Rezidivlokalisationen aufgeführt.

Patienten mit einem Rezidiv erkranken gleich häufig an einem lokalen oder Lymphknotenrezidiv, während die Häufigkeit von Rezidivfernmetastasen geringer ist.

Rezidiv-lokalis. / Rezidive	lokales Rezidiv	Lymphknoten-rezidiv	Fernmeta-stasen
Rezidiv	58,3 %	56,2 %	42,6 %
kein Rezidiv	39,6 %	41,7 %	55,3 %
fragl. Rezidiv	2,1 %	2,1 %	2,1 %
	n 48	n 48	n 47

Tab.91 Rezidivlokalisationen bei Nasopharynxtumoren

Rezidiv-lokalis. / Rezidive	lokales Rezidiv	Lymphknoten-rezidiv	Fernmeta-stasen
Rezidiv	50,0 %	51,9 %	38,5 %
kein Rezidiv	46,4 %	48,1 %	57,7 %
fragl. Rezidiv	3,6 %		3,8 %
	n 28	n 27	n 26

Tab.92 Rezidivlokalisationen bei Hypopharynxtumoren

Im Vergleich zum Nasopharynx ergibt sich, daß bei den Hypopharynxtumoren häufiger ein mehrfach lokalisiertes Rezidiv vorkommt.

Rezidiv-lokalis. / Rezidive	lokales Rezidiv	Lymphknoten-rezidiv	Fernmeta-stasen
Rezidiv	75,0 %	64,7 %	41,2 %
kein Rezidiv		5,9 %	
fragl. Rezidiv	25,0 %	29,4 %	58,8 %
	n 16	n 17	n 17

Tab.93 Vorkommen eines Rezidivs in Abhängigkeit von der Primärtumorlokalisation

Die Rezidivhäufigkeit wurde festgestellt durch den Vergleich der nachgewiesenen einschließlich fraglichen Rezidive mit dem jeweiligen Gesamtkollektiv an Primärtumoren.
NASOPHARYNXTUMOREN besitzen die GRÖSSTE REZIDIVNEIGUNG !

Naso-pharynx	Oro-pharynx	Hypo-pharynx	Sonder-formen
57,1 % (28/49)	3 / 7	50,0 % (17/34)	2 / 5

Tab.94 REZIDIVBEHANDLUNG

chirurgisch	8,2 %	(4/49)
radiologisch	30,6 %	(15/49)
zytostatisch	6,1 %	(3/49)
kombiniert	12,2 %	(6/49)
keine Behandlung	34,7 %	(17/49)
unbekannt	8,2 %	(4/49)

2.5.3. TODESURSACHE UND TODESFÄLLE

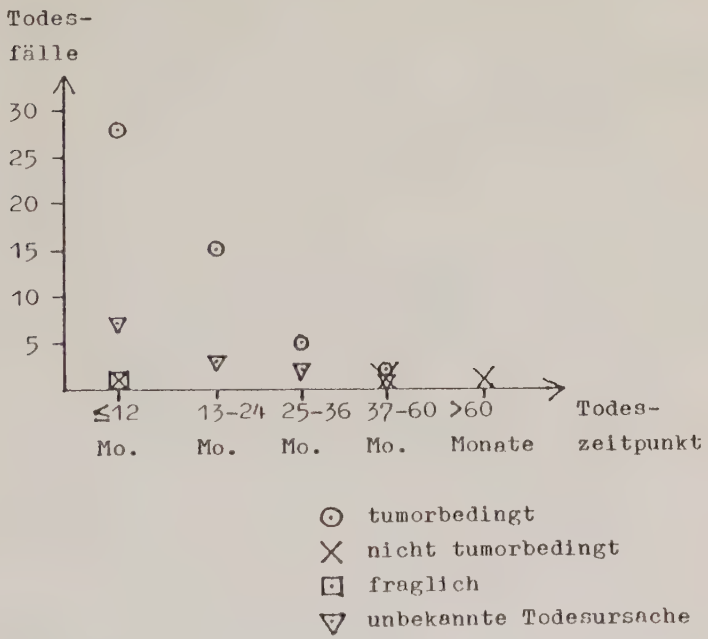


Abb.48 Zeitpunkt des Todes nach Diagnosestellung und Todesursache der verstorbenen Patienten

64,2 % der Todesfälle kamen innerhalb der ersten beiden Jahre nach Diagnosestellung vor und waren tumorbedingt. Im Gesamten waren mindestens 74,6 % der Todesfälle auf das Tumorleiden zurückzuführen.

III. SCHLUSSTEIL

1. ZUSAMMENFASSUNG

Sowohl bei den an LARYNX- wie auch an PHARYNX-Tumoren Erkrankten fand sich der Häufigkeitsgipfel im Alter zwischen 60 und 70 Jahren. Bei Frauen mit PHARYNX-Malignomen war das Morbiditätsalter deutlich zu jüngeren Jahrgängen verschoben: Frauen erkrankten an Tumoren des PHARYNX am häufigsten zwischen 40 und 60 Jahren.
Das Geschlechtsverhältnis war bei den Patienten mit LARYNX-Carcinomen mit 11 : 1 noch deutlicher zum männlichen Geschlecht hin verschoben als bei den PHARYNX-Tumorpatienten (4 : 1). Eine annähernde Übereinstimmung sowohl die Histologie als auch die Altersverteilung und das Geschlechtsverhältnis betreffend ergab sich beim Vergleich der Patienten mit LARYNX- und HYPOPHARYNX-Neoplasmen. Anders verhält es sich mit den an NASO-PHARYNX-Tumoren Erkrankten:
Hier erkrankten Frauen häufiger ($= \frac{2}{1}\frac{8}{}$), mit einem SCHMINCKE-Tumor sogar häufiger als Männer.

Auffällig war die Koinzidenz von gesichertem Alkoholabusus und Tumorerkrankung in beiden Patientengruppen, - sie war mit 23% bei LARYNX- und PHARYNX-Tumorpatienten gleichermaßen hoch.

Die GLOTTISCHEN Tumoren wurden überwiegend in kleinen Tumorstadien diagnostiziert, da sie durch die Beeinträchtigung der Stimmlippenbeweglichkeit

zur frühen Heiserkeit führen. 64,1% der Patienten mit GLOTTISCHEN Tumoren gelangten im Stadium T1 oder T2 zur Behandlung. Die SUPRAGLOTTISCHEN Tumoren wurden zu 46,4% in den Frühstadien diagnostiziert. Danach folgen die NASOPHARYNX-Tumoren, die zu 32,6% in den Frühformen erfaßt wurden. Am ungünstigsten schnitten die HYPOPHARYNX-Tumoren ab, die zu 85,3% erst im höchsten Stadium erkannt wurden.

Die Metastasierungstendenz in die regionären Lymphknoten war im untersuchten Patientengut bei den PHARYNX-Tumoren mit 60,2% mehr als doppelt so groß wie die der LARYNX-Tumoren. Dieser Befund läßt sich u.a. durch die späte Erfassung der NASOPHARYNX-Tumoren erklären. Verdeutlicht wird diese Tatsache dadurch, daß hierbei kein Unterschied zwischen NASOPHARYNX- und HYPOPHARYNX-Tumoren bestand, obwohl letztere in ihrer Histologie, im Morbiditätsalter und in der Geschlechtsverteilung der LARYNX-Tumoren nahe stehen.

Bei den LARYNX-Tumoren ließ sich eine Abhängigkeit der Lymphknotenmetastasierung vom T-Stadium erkennen. Bei PHARYNX-Tumoren konnte eine solche Beziehung nicht hergestellt werden, da zu selten niedrige T-Stadien erkannt wurden und bei hohen Tumorstadien fast immer eine lymphogene Aussaat vorlag. Eine Diskrepanz zwischen palpatorischem Befund und histologisch verifiziertem Lymphknotenbefall wurde bei Patienten mit LARYNX-Carcinomen gehäuft beobachtet. Bei an PHARYNX-Malignomen erkrankten Patienten war dies nicht festzustellen.

Fernmetastasen waren bei beiden Tumorlokalisationen sehr selten.

Im Gegensatz zu den LARYNX-Tumoren wurden die PHARYNX-Tumoren aufgrund der Inoperabilität zumeist

nur bestrahlt (92,6%).
Primär bestrahlt wurden die LARYNX-Tumoren bei 61,4% der untersuchten Patienten. Die Radiotherapie stand bei der Behandlung von LARYNX-Tumoren gleichberechtigt neben der chirurgischen Intervention.
Bei der Strahlentherapie der LARYNX-Tumoren wurde folgende Standardbehandlung verwendet: Bestrahlung mit dem Gammatron über um 65° schräg angesetzte Stehfelder (in 77,8% der Fälle).
PHARYNX-Tumoren wurden überwiegend durch eine andere Standardeinstellung bestrahlt: Photonenstrahlung des Betatrons über opponierende Felder (in 64,5% der Fälle).
Die zur Bestrahlung der HYPOPHARYNX-Tumoren eingesetzten Strahlenarten und Techniken waren nicht einheitlich.
Bei den LARYNX- und HYPOPHARYNX-Tumoren wurden Primärtumor und Halslymphknoten meist über große Einzelfelder bestrahlt. Bei den NASOPHARYNX-Tumoren war diese simultane Bestrahlung aus topographischen Gründen nicht möglich, sodaß Primärtumor und cervikale Lymphknoten über zwei gesonderte Felder bestrahlt werden mußten.
Die LARYNX-Tumorpatienten wurden zu 81,2% mit der angestrebten Energiedosis (5500 - 6500 rad) bestrahlt, jedoch nur 66,7% mit der angestrebten Nominal-Standard-Dose (1700 - 1800 ret). Die Diskrepanz zwischen dem Erreichen der angestrebten Energiedosis und dem Erreichen der angestrebten NSD betrug somit 14,5% und war vornehmlich durch verlängerte Bestrahlungsdauer verursacht. Bei der Bestrahlung der PHARYNX-Tumorpatienten war diese Diskrepanz erheblich geringer. Allerdings wurden bei den PHARYNX-Tumoren die angestrebten Dosen in einem niedrigeren Prozentsatz als bei den LARYNX-Carcinomen erreicht. 51,1% der Patienten

wurden mit 5500 - 6500 rad bestrahlt und 43,9% erhielten eine NSD von 1700 - 1800 ret.
Bei primär bestrahlten LARYNX-Tumorpatienten war eine Unterbrechung des normalen Bestrahlungsrhythmus aufgrund von Strahlennebenwirkungen häufiger notwendig als bei sekundär Bestrahlten.

Die exsudative Hautreaktion trat bei der Bestrahlung von LARYNX-Tumoren seltener auf als bei PHARYNX-Tumoren. Die Häufigkeit dieser frühen Nebenwirkung stieg mit zunehmender Feldgröße an.

Weniger deutlich waren diese Relationen bei dem Auftreten einer exsudativen Schleimhautreaktion. Bei der Radiotherapie von PHARYNX-Tumoren kam sie geringgradig häufiger vor als bei der Bestrahlung von LARYNX-Tumoren. Bezogen auf die Nominal-Standard-Dose ergab sich, daß die Rate dieser Frühnebenwirkung in der Gruppe von 1700 - 1800 ret am geringsten war und bei niedrigeren bzw. höheren Dosen zunahm.
Therapierelevante Schluckbeschwerden traten als Frühnebenwirkung nur bei LARYNX-Tumorbestrahlungen mit einer Häufigkeit von 2,7% auf.
Jeder zweite Patient, der wegen eines LARYNX- oder PHARYNX-Tumors bestrahlt wurde, leidet an den Spätnebenwirkungen der Bestrahlung wie Mundtrockenheit, zähe Schleimbildung der Schleimhaut, Schluckbeschwerden und/oder Sprachbeeinflußung. Die Mundtrockenheit trat bei der NASOPHARYNX-Tumorbestrahlung häufiger auf, während ein Äquivalent zu der Mundtrockenheit, die Sprachbeeinflußung, bei der Strahlentherapie von LARYNX-Tumoren überwog. Eine Abhängigkeit der Spätnebenwirkungen ließ sich nicht nachweisen. Spätnebenwirkungen sind also wahrscheinlich eher von einer individuellen Prädisposition abhängig.

Eine Korrelation zwischen Früh- und Spätnebenwirkungen bestand nicht.

Patienten mit LARYNX-Tumoren hatten eine bedeutend bessere Prognose als jene mit PHARYNX-Malignomen.

Junge Patienten hatten in beiden Malignomgruppen ungünstige Heilungsaussichten, so war in der Altersgruppe bis 40 Jahre die Prognose infaust. Zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr erkrankte Patienten besaßen die höchsten Überlebenschancen. Vor allem bei den LARYNX-Tumorpatienten bestand in dieser Altersgruppe ein deutlicher Gipfel. Mit zunehmendem Morbiditätsalter nahm die Überlebenszeit ab. Die Überlebensraten glichen sich mit steigendem Erkrankungsalter der "normalen" Absterbekurve immer weiter an, d.h. die Lebenserwartung wird durch den Tumor kaum reduziert.

Frauen mit einem LARYNX-Tumor hatten unter Berücksichtigung der "normalen" Absterbekurve eine geringfügig bessere Prognose gegenüber Männern, während PHARYNX-Tumorpatientinnen eine schlechtere Prognose als Männer besaßen.

Unter Berücksichtigung der Primärtumorlokalisation ergab sich für die GLOTTISCHEN Tumoren die höchste Erfolgsquote (5-Jahresüberlebensrate: 34,9%). Es folgten die NASOPHARYNX- und SUPRAGLOTTISCHEN Tumoren, die noch eine bessere Prognose besitzen als die im OROPHARYNX und SUBGLOTTISCH lokalisierten Tumoren. Patienten mit HYPOPHARYNX-Tumoren bildeten das Kollektiv mit den schlechtesten Überlebensraten (5 - JÜR: 6,9%).

Die Beurteilung der Überlebensraten in Bezug auf die Histologie des Primärtumors zeigten vor allem eine sehr gute Prognose für die im NASOPHARYNX lokalisierten SCHMINCKE-Tumoren, als Ausdruck der

hohen Strahlensensibilität dieser lymphoepithelialen Tumoren.
Bei einem kleinen Tumor und nicht befallenen Lymphknoten hatten Patienten mit einem PHARYNX-Tumor eine ebenso relativ günstige Heilungschance wie LARYNX-Tumorpatienten. In höheren T-Stadien wurde die Überlebenschance für PHARYNX-Tumorpatienten jedoch ungleich schlechter.

Die Prognose war bei den LARYNX-Tumoren von der Beteiligung der Lymphknoten abhängig. Positiver Lymphknotenbefall bedeutete Verschlechterung der Prognose. Die Überlebensraten änderten sich bei PHARYNX-Tumoren in höherem T-Stadium nicht in Abhängigkeit von der Lymphknotenbeteiligung im Gegensatz zu den Verhältnissen bei den Larynxtumoren.
Das Patientenkollektiv, bei welchem die angestrebte Gesamtdosis (5500 - 6500 rad) eingestrahlt wurde, erreichte die besten Überlebenszeiten. Strahlenresistente LARYNX-Tumoren reagierten nicht auf eine Erhöhung der Gesamtdosis. Bei primär strahlenresistenten PHARYNX-Tumoren wurde durch Erhöhung der Gesamtdosis eine erhebliche Verbesserung der Prognose erreicht. Bei Einstrahlung der angestrebten Nominal-Standard-Dose von 1700 - 1800 ret wurden die besten Ergebnisse erzielt. Die 5-Jahresüberlebensraten lagen für PHARYNX-Tumoren mit 2o,6% erheblich niedriger als bei den LARYNX-Tumoren mit 33,6%. Der Abfall der 5-Jahresüberlebensraten gegenüber der beiden Gruppen höherer bzw. niedrigerer NSD fand sich bei dem PHARYNX-Tumoren nicht so stark ausgeprägt wie bei den LARYNX-Tumoren. Bemerkenswert ist, daß zwischen den primär und sekundär mit 1700 - 1800 ret bestrahlten LARYNX-Tumorpatienten kein Unter-

schied in den Überlebensraten bestand.
Bei relativ strahlenresistenten PHARYNX-Tumoren konnte die Überlebenszeit durch die Erhöhung der NSD über 1800 ret verlängert werden; demgegenüber wurde bei LARYNX-Tumoren das Tumorwachstum, das durch die angestrebte Dosis nicht ausreichend beeinflußt werden konnte, auch durch eine Erhöhung der NSD nicht beherrscht. Dementsprechend lag die 5-Jahresüberlebensrate bei mit mehr als 1800 ret Bestrahlten extrem niedrig (5,9%).

Patienten mit Alkoholabusus besaßen eine schlechtere Prognose als jene ohne Alkoholabusus.

Rezidive kamen bei PHARYNX-Tumorpatienten häufiger vor als bei an LARYNX-Tumoren Erkrankten. Die Rezidivhäufigkeit war bei den NASOPHARYNX-Tumoren am größten, gefolgt von HYPOPHARYNX-Carcinomen. Eine Mittelstellung in der Rezidivhäufigkeit nahmen die SUPRAGLOTTISCH lokalisierten Tumoren ein. Die GLOTTISCHEN Neoplasmen zeigten die geringste Rezidivneigung.

Patienten mit einem Rezidiv besaßen eine schlechte Prognose. Unter den Rezidivträgern erreichten die NASOPHARYNX-Tumorpatienten noch die besten Ergebnisse. Dadurch wurde der Nachteil der häufigeren Rezidivrate bei den NASOPHARYNX-Tumoren teilweise kompensiert.
Die bevorzugten Rezidivlokalisationen waren unterschiedlich. PHARYNX-Tumoren verursachten häufiger Fernmetastasen, während bei LARYNX-Tumoren häufiger lokale Rezidive auftraten. Die Rezidivrate am Tracheostoma war gering (6,1% ohne gleichzeitig auftretendes lokales Rezidiv).

2. VERGLEICH DER EIGENEN RESULTATE MIT DEN ERGEBNISSEN ANDERER AUTOREN

2.1. NASOPHARYNX-TUMOREN

SCHINZ u. ZUPPINGER	1937	5% 5-JÜR(30)
GODTFREDSEN	1944	15% 5-JÜR(27)
LAMBERT	1954	21% 5-JÜR(31)
BACLESSE	1956	23% 5-JÜR(31)
ALBRECHT (Sammelstatistik)	1959	13,8% 5-JÜR(31)
MURPHY	1959	24% 5-JÜR(31)
LEDERMAN	1961	19% 5-JÜR(34)
FLETCHER u. MILION	1965	38% 5-JÜR(31)
KUTTIG u. WIELAND	1966	20% 5-JÜR(31)
CHAU u. STEIN	1969	33% 5-JÜR(31)
THOMPSON	1970	58% 5-JÜR(33)
WANG u. MEYER	1971	39% 5-JÜR(37)
FROMMHOLD u. GAUWERKY	1972	24% 5-JÜR(16)
BOHNDORF u. KAMSKI	1973	36% 5-JÜR(31)
ALTH et al	1976	15,5% 5-JÜR(?)
WIELAND u. HYMMEN	1979	36% 5-JÜR(39)
eigenes Resultat	1979	23,1% 5-JÜR

Diese Ergebnisse der Nasopharynxtumorbestrahlung lassen sich in 2 Gruppen unterteilen:
Eine Gruppe mit 5-Jahresüberlebensrate um 20% und eine Gruppe über 30%. Die Erfolge der Gruppe über 30% beruhen überwiegend auf selektiertem Patientengut (WANG u. MEYER (37) schlossen z.B. die palliativ Bestrahlten aus ihrer Statistik aus).

Die Abhängigkeit der Überlebenszeit von der Histologie des Primärtumors zeigt auf, daß Carcinome eine schlechtere Prognose mit durchschnittlich 20% 5-Jahresüberlebensrate gegenüber rund 40% bei Sarkomen besitzen(ENNUYER u. BATAINI 1973 (14), CHEN u. FLETCHER 1971 (12), GODTFREDSEN 1944 (27), BERTELSEN et al 1975 (8), ALTH et al 1976 (2), WIELAND u. HYMMEN 1979 (39).

Eine Besonderheit stellen die Lymphoepitheliome (SCHMINCKE-Tumoren) dar, welche nach eigenen und genauso wie nach den Erfahrungen von GODTFREDSEN 1944 (27), CHEN u. FLETCHER 1971 (12) und ALTH et al 1976 (2) eine bedeutend bessere Prognose als alle anderen histologischen Formen besitzen. BERTELSEN et al 1975 (8) dagegen lehnt die Einleitung der lymphoepithelialen Carcinome als spezielle Gruppe der Tumoren ab.

BAUER u. SCHOEN 1965 (6) stellten in einer Sammelstatistik den Vergleich der Ortho- und Hochvoltbestrahlung an. Die Hochvoltbestrahlung erreichte eine bedeutend höhere Erfolgsquote: Orthovoltbestrahlung (o,2 MeV) 19% 5-JÜR, Hochvoltbestrahlung (1,0 MeV) 40% 5-JÜR. Für bessere Ergebnisse der Hochvolttherapie spricht auch die Mitteilung von THOMPSON et al 1970 (34), der mit dem Linearbeschleuniger eine 5-Jahresüberlebensrate von 58% erreichte.

Die Aussagen über die Prognose bei Lymphknotenbeteiligung sind noch einheitlich. BERTELSEN et al 1975 (8) und LEDERMAN 1961 (22) sehen die Prognose nicht vom Lymphknotenbefall abhängig. Das steht mit den eigenen Erfahrungen in Einklang. Dagegen stehen die von FROMMHOLD u.

GAUWERKY 1972 (16) und AITH et al 1976 (2) erhobenen Ergebnisse, welche eine erhebliche Verschlechterung der Prognose bei Lymphknotenbefall feststellten. Eine Mittelstellung nehmen die Ergebnisse von ENNUYER u.BATAINI 1973 (14) ein. Ein einseitiger verschieblicher Lymphknoten verschlechert die Prognose nur gering. ENNUYER u. BATAINI verweisen mit Nachdruck auf die Tatsache, daß die Prognose viel ausgeprägter vom T-Stadium als vom N-Stadium abhängig ist.

2.2. H Y P O P H A R Y N X - T U M O R E N

SCHINZ u. ZUPPINGER	1937	4% 5-JÜR(30)
ZUPPINGER	1944	10% 5-JÜR(40)
BADE u. OESER	1945	5% 5-JÜR(27)
COUTARD u. BACLESSE	1949	6,5% 5-JÜR(27)
HULTBERG	1953	13,0% 5-JÜR(19)
MARCHETTA	1940-54	3% 5-JÜR(25)
ZUPPINGER	1961	11% 5-JÜR(10)
LEDERMAN	1967	10% 5-JÜR(10)
ARNDT (Sammelstatistik)	1973	10% 5-JÜR(4)
eigenes Resultat	1979	6,9% 5-JÜR

Die Heilungsergebnisse bei alleiniger Strahlentherapie sind unverändert schlecht.
Demgegenüber stehen die Ergebnisse von FLETCHER 1973 (15), der durch operatives Vorgehen, teilweise mit Nachbestrahlungen, eine 5-Jahresüberlebensrate von 23 - 25% erreichte. Genauso berichtet CONLEY 1970 (31) von 20 - 30% 5-JÜR bei radikaler chirurgischer Intervention und an-

schließender Bestrahlung. MARCHETTA (25) erreicht bei gleichem Vorgehen eine 5-JÜR von 20%, während er bei alleiniger Bestrahlung im gleichen Zeitraum (1954-1964) keinen Erfolg (0% 5-JÜR) verzeichnet. Die Methode der präoperativen Bestrahlung erreicht auch eine Verlängerung der Überlebenszeit. LORD et al (23) erzielte mit diesem Vorgehen eine 5-Jahresüberlebensrate von 36%. Bei alleiniger Bestrahlung erreichte er dagegen nur 16%.

2.3. L A R Y N X - T U M O R E N

2.3.1. GESAMTE LARYNXTUMOREN

aus radiotherapeutischer Sicht:

SCHINZ u. ZUPPINGER	1937	25% 5-JÜR(30)
WANG et al	1955	39% 5-JÜR(4)
LEDERMAN	1961	47% 5-JÜR(4)
FENDEL et al	1963	52% 5-JÜR(4)
BOEJKO	1968	31% 5-JÜR(4)
ZUPPINGER	1970	51% 5-JÜR(4)
POLUEKTOVA	1972	33,8% 5-JÜR(29)
BOHNDORF u. HÖCKER	1976	50% 5-JÜR(11)
eigenes Resultat	1979	27,2% 5-JÜR

aus oto-rhino-laryngologischer Sicht:

KLEINSASSER u. MADID 1969 56,2% 5-JÜR(31)
(Sammelstatistik von laryngektomierten Patienten ohne Berücksichtigung der Indikation)

2.3.2. GLOTTISCHE TUMOREN

aus radiotherapeutischer Sicht:

POLUEKTOVA	1972	77,4% 5-JÜR(29)
WANG	1974	69% 5-JÜR(36)
JØRGENSEN	1974	80% 5-JÜR(20)
BOHNDORF u. HÖCKER	1976	50% 5-JÜR(11)
eigenes Resultat	1979	31,9% 5-JÜR

aus oto-rhino-laryngologischer Sicht:

LEICHER	1963	70-95% 5-JÜR(31)

2.3.3. SUPRAGLOTTISCHE TUMOREN

aus radiotherapeutischer Sicht:

COUTARD u. BACLESSE	1949	17% 5-JÜR(27)
SCHINZ u. SCHÄRER	1952	11% 5-JÜR(27)
LEDERMAN	1961	22% 5-JÜR(35)
MORRISON u. DEELEY	1962	38% 5-JÜR(35)
BACLESSE	1967	26% 5-JÜR(5)
POLUEKTOVA	1972	48,6% 5-JÜR(29)
JØRGENSEN	1974	44% 5-JÜR(20)
BOHNDORF u. HÖCKER	1976	33% 5-JÜR(11)
eigens Resultat	1979	20,3% 5-JÜR

(Bei Vergleichen der Ergebnisse in der Bestrahlung der supraglottischen Tumoren ist u.a. zu beachten, daß die lokalisatorische Zuordnung der prognostisch sehr ungünstigen Marginaltumoren zum Hypopharynx bzw. Larynx nicht einheitlich ist).

aus oto-thino-laryngologischer Sicht:

LEICHER	1963	50-60% 5-JÜR(31)

2.3.4. SUBGLOTTISCHE TUMOREN

aus radiotherapeutischer Sicht:
Aussagekräftige Statistiken bestehen aufgrund zu geringer Fallzahlen nicht. Die Angaben in der Literatur deuten auf eine geringfügig schlechtere Prognose als bei den supraglottischen Tumoren hin (BATAINI 1971 (31), POLUEKTOVA 1972 (29), JØRGENSEN 1974 (20)).

aus oto-rhino-laryngologischer Sicht:

LEICHER	1963	40-45%	5-JÜR(31)

2.3.5. TNM - STADIUM

Übereinstimmend sind die guten Ergebnisse bei den Frühstadien glottischer Tumoren:
T1 80-92%, T2 67-76% 5-JÜR (PEREZ et al 1971 (28), HIBBS et al 1969 (17), MARKS et al 1971 (26), BOHNDORF u. HÖCKER 1976 (11).
BOHNDORF und HÖCKER 1976 (11) zeigten die Verschlechterung der Prognose mit zunehmendem T-Stadium für glottische und supraglottische Tumoren eindrucksvoll.

Eine Abhängigkeit der Prognose vom N-Stadium ließ sich beim Tübinger Krankengut für glottische Tumoren herstellen, während BOHNDORF und HÖCKER generell nur bei fixierten Lymphknotenmetastasen die Lebenserwartung erheblich eingeschränkt sahen.

2.3.6. NOMINAL - STANDARD - DOSE

Die Angaben über die optimale NSD sind unterschiedlich.
HJELM-HANSEN et al 1975 (18) geben für Larynxtumoren einen Minimalwert von 1650 ret an. Der Maximalwert sollte 2050 ret nicht überschreiten, da dann die Nebenwirkungen steil ansteigen. Sie ziehen die Schlußfolgerung, Larynxtumoren mit einer NSD nahe an 2050 ret zu bestrahlen.
ARISTIZABAL u. CALDWELL 1972 (3) wie auch LUK u. CASTRO 1975 (24) empfehlen mit mehr als 2100 ret noch eine höhere Maximaldosis. Beide Autorengruppen kommen zu dem Ergebnis, daß die "Standarddosis" von 6000 rad in 30 Sitzungen über 6 Wochen verteilt (1758 ret) zu niedrig ist und für die Megavolttherapie nicht adäquat.
SHUKOVSKY 1970 (32) leitet von der Dosis-Erfolgskurve für supraglottische Tumoren im Stadium T2 und T3 und der Korrelation der Komplikationen eine optimale NSD von 1900 ret ab. Demgegenüber setzen DEFFEBACH u. PHILLIPS 1972 (13) die Optimaldosis erheblich niedriger an. Sie geben 1700 ret für die niedrigen Stadien der supraglottischen Tumoren an, da Erfolg und Nebenwirkungen in diesem Bereich optimiert erscheinen.
ARISTIZABAL u. CALDWELL 1972 (3) für die glottischen und SHUKOVSKY 1970 (32) für die supraglottischen Tumoren weisen auf die Abhängigkeit der erforderlichen NSD von dem Tumorstadium hin. Fortgeschrittene Tumoren sollten mit einer höheren NSD bestrahlt werden.

In unserem Krankengut betrug die angestrebte NSD 1700-1800 ret. Eine Erhöhung der NSD ist indiziert zur Verbesserung der Überlebensraten sowohl von

Larynx- wie auch Pharynxtumorpatienten. Ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen ist dadurch kaum zu erwarten. Patienten mit einer applizierten NSD von über 1800 ret zeigten in unserem Krankengut häufiger Frühnebenwirkungen. Da aber meist nur Patienten mit therapieresistenten Tumoren mit mehr als 1800 ret bestrahlt wurden, besteht kein sicherer Anhalt für die Steigerung der Frühnebenwirkungsrate bei einer primären Bestrahlung mit mehr als 1800 ret. Die Spätnebenwirkungsrate besitzt nach unseren Erfahrungen eine inkonstante Beziehung zur Höhe der NSD.

3. VORSCHLÄGE ZUR OPTIMIERUNG DER STRAHLENTHERAPIE

1. Erhöhung der angestrebten NSD auf eine Dosis von 2050 ret.

2. Die Indikation zur kombinierten Therapie mit einer prä- und postoperativen Bestrahlung (Sandwich-Methode) kann häufiger gestellt werden.

3. Eine radikalere chirurgische Intervention sollte bei Hypopharynxtumorpatienten häufiger erwogen werden.

4. Bei therapieresistenten Nasopharynxtumoren ist eine Erhöhung der Strahlendosis indiziert.

4. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

(1) Allgemeine Sterbetafel für die Bundesrepublik Deutschland 1970/72. Statistisches Bundesamt Wiesbaden.

(2) ALTH, G., H. KOLBABEK, K. BRENNIG, J. SCHWERT:
Bericht über 40 Jahre Strahlentherapie des Epipharynxkarzinoms.
In: Strahlentherapie 151, 1976, S. 399-408 (Nr. 5)

(3) ARISTIZABAL, S.A., W.L. CALDWELL:
Radiation tolerance of normal tissues of the larynx: Its implications in radiotherapy.
In: Radiology 103, 1972, S. 419-422

(4) ARNDT, J.:
Indikationen und Grenzen der Strahlentherapie bösartiger Neubildungen.
Fischer, Stuttgart 1973

(5) BACLESSE, F.:
Comparative Study of Results Obtained with Conventional Radiotherapy (200 kV) and Cobalt Therapy in Treatment of Cancer of Larynx.
In: Clin. Radiol. 18, 1967, S. 292-300

(6) BAUER, R., D. SCHOEN:
Erfahrungen mit der Elektronenbestrahlung von bösartigen Geschwülsten im Kopf-Hals-Bereich.

In: Deutscher Röntgenkongreß 1965, Teil B, Strahlenbehandlung u. Strahlenbiologie. Urban & Schwarzenberg, München 1966

(7) BECKER, W.:
Das Nasopharynx-Karzinom.
In: Dtsch. Ärzteblatt 39, 1977

(8) BERTELSEN, K., A. P. ANDERSEN, O. ELBROND, C. LUND:
Malignant Tumours of the Nasopharynx.
In: Acta Radiologica 14, 1975, S. 177-185

(9) BOENNINGHAUS, H.-G.:
Hals-Nasen-Ohrenkunde.
Springer, Berlin 1977

(10) BOHNDORF, W.:
Tumoren des Larynx und Hypopharynx.
Spezielle Metastasenprobleme am Hals.
In: Strahlentherapie (Hrsg. E. Scherer).
Springer, Berlin 1976, S. 381-404

(11) BOHNDORF, W., G. HÖCKER:
Würzburger Therapieergebnisse beim Larynxkarzinom.
In: Strahlentherapie 151, 1976, S. 132-143

(12) CHEN, K. Y., G. H. FLETCHER:
Malignant Tumours of the Nasopharynx.
In: Radiology 99, 1971, S. 165-171

(13) DEFFEBACH, R. R., TH. L. PHILLIPS:
Role of Radiation Therapy in Treatment of Supraglottic Carcinoma.
In: Cancer 30, 1972, S. 274-275

(14) ENNUYER, A., P. BATAINI:
1000 Cases of Cancer of pharynx treated by Radiocobalt: 5-Year follow up.
In: J. radiol. et électrol. 54, 1973, S. 7-17

(15) FLETCHER, G. H.:
Textbook of Radiotherapy.
Lea & Febiger, Philadelphia 1973

(16) FROMMHOLD, H., F. GAUWERKY:
Zur Strahlenbehandlung der Epipharynxtumoren I.
In: Strahlentherapie 144, 1972, S. 509-521

(17) HIBBS, G. G., D. YING, F. R. HENDRICKSON:
Radiotherapy for early States of Vocal Cord Cancer.
In: Ann. Otol., Rhin. and Laryng. 78, 1969, S. 319-325

(18) HJELM-HANSEN, M., K. JORGENSEN, A. SELL:
Carcinoma of the Larynx: V. Relationship between Biologic Effect and Failure of Irradiation.
In: Acta Radiol. (Ther.) 14, 1975, S. 305-317

(19) HULTBERG, S.:
Radiumhemment's method of treatment in hypopharyngeal cancer.
In: Brit. J. Radiol. 26, 1953, S. 224-233

(20) JØRGENSEN, K.:
Carcinoma of the larynx. III. Therapeutica results.

In: Acta Radiol. 13, 1974, S. 446-464

(21) KAUFMANN, H.:
Dokumentation.
In: Strahlentherapie. (Hrsg. E. Scherer).
Springer, Berlin 1976, S. 249-262

(22) LEDERMAN, M.:
Cancer of the Nasopharynx, its Natural History and Treatment.
Thomas, Springfield 1961

(23) LORD, I. J., T. D. R. BRIANT, W. D. RIDER, D. P. BRYCE:
A comparison of pre-operative and primary radiotherapy in the treatment of carcinoma of the hypopharynx.
In: Brit. J. Radiol. 46, 1973, S. 175- 179

(24) LUK, K. H., J. R. CASTRO:
Evaluation of Time-Dose Factors in Clottic Tumors.
In: Acta Radiol. 14, 1975, S. 529-536

(25) MARCHETTA, F. C., K. SAKO, E. D. HOLYOKE:
Squamous cell carcinoma of the pyriform Sinus.
In: Am. J. Surg. 114, 1967, S. 507-509

(26) MARKS, R. D., G. SLAUGHTER FITZ-HUGH, W. C. CONSTABLE:
Fourteen Year's Experience with 60-Cobalt Radiation Therapy in Treatment of Early Cancer of the True Vocal Cords.
In: Cancer 28, 1971, S. 571-576

(27) OESER, H.:
Strahlenbehandlung der Geschwülste.
Urban & Schwarzenberg, München 1954

(28) PEREZ, C. A., W. B. MILL, J. H. OGURA, W. E. POWERS:
Irradiation of early carcinoma of the Larynx: Significance of Tumor Extent.
In: Arch. Otolaryng. 93, 1971, S. 465-472

(29) POLUEKTOVA, N. A.:
Effektiveness of radiation therapy in cancer of the larynx.
In: Med. Radiolog. (Mosk.) 17, Nr. 5, 1972, S. 3-9

(30) SCHINZ, H. R., A. ZUPPINGER:
Siebzehn Jahre Strahlentherapie der Krebse.
Thieme, Leipzig 1937

(31) SCHWAB, W., K. zum WINKEL:
Möglichkeiten der Strahlentherapie in der HNO-Heilkunde.
(Heft 6 der Reihe: Aktuelle Oto-Rhino-Laryngologie. Hrsg.: W. Becker, H.-G. Boenninghaus, H. Leicher, R. Mittermaier, H. H. Naumann, G. Theissing) Thieme, Stuttgart 1974

(32) SHUKOVSKY, L. J.:
Dose, Time, Volume Relationships in Squamous Cell Carcinoma of the Supraglottic Larynx.
In: Am. J. Roentgenol. 108, 1970, S. 27-39

(33) THOMPSON, R. W., R. L. SCOTTE DOGGET, M. A. BAGSHAW:
Ten-Year Experience with Linear Accelerator Irradiation of Cancer of the Nasopharynx.
In: Radiology 97, 1970, S. 149-155

(34) TNM, Supplement to TNM-Classification of Malignant Tumours.
UICC/AJC, Genf 1973

(35) WANG, C. C.:
Irradiation for Carcinoma of the Larynx.
In: Geriatrics 24, 1969, S. 83-91

(36) WANG, C. C.:
Treatment of Glottic Carcinoma by Megavoltage Radiation Therapy and Results.
In: Am. J. Roentgen. 120, 1974, S. 157-163

(37) WANG, C. C., J. E. MEYER:
Radiotherapeutic Management of Carcinoma of Nasopharynx: Analysis of 170 Patients.
In: Cancer 28, 1971, S. 566-570

(38) WANNENMACHER, M.:
Nasopharynx-Mesopharynx (Tonsillen).
In: Strahlentherapie (Hrsg. E. Scherer).
Springer, Berlin 1976, S. 361-372

(39) WIELAND, C., C. HYMMEN:
Ergebnisse der Strahlentherapie bei malignen Epipharynxtumoren aus den Jahren 1953-1977.
In: Onkologie 2, 1979, S. 1-4

(40) ZUPPINGER, A.:
Die Röntgenbehandlung der Pharynx- und Larynxtumoren.
In: Strahlentherapie 74, 1944, S. 392-456

Herrn Prof. Dr. med. W. Frommhold möchte ich für die Übernahme der Berichterstattung danken.
Herrn Dr. med., Dr. rer. nat. K.-H. Hübener danke ich recht herzlich für seine freundliche Unterstützung.

L e b e n s l a u f

Am 21. Dezember 1952 wurde ich, Georg Poppele, als Sohn des Metzgermeisters Georg Poppele und seiner Ehefrau Helene Poppele, geb. Sontag, in Kißlegg geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Kißlegg von 1959 bis 1966 wechselte ich 1966 an das Staatliche Aufbaugymnasium in Saulgau. Dort legte ich am 6. Juni 1972 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität Tübingen.

Im März 1975 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab. Im März 1976 bestand ich den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung und im August 1978 den zweiten Abschnitt.

Am 26. Oktober 1979 schloß ich das Medizinstudium mit dem Bestehen des dritten Abschnittes der ärztlichen Prüfung ab.